No 3

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1877 — **THÈSE** — Nº 201

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 28 mai 1877, à 1 heure.

PAR MARIUS BARNAY

Né à Saint-Nizier (Loire), le 10 mars 1852

Elève des hôpitaux de Lyon et de Paris.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

SUR

L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET TOXIQUE

DE LA CODÉINE

COMPARÉE A CELLE

DE LA NARCÉINE ET DE LA MORPHINE

Président de la Thèse : M. BÉCLARD, *Professeur.*

Juges : MM. { DEPAUL, *Professeur.*
LECORCHÉ, DAMACHINO, *Agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

A. PARENT, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

31, RUE MONSIEUR-LE-PRINCE, 31

1877

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen.................. M. VULPIAN.

Professeurs................ MM.

Anatomie. SAPPEY.
Physiologie. . . . . BECLARD.
Physique médicale. . . . . GAVARRET.
Chimie organique et chimie minérale. . . . WURTZ.
Histoire naturelle médicale. . . . . BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales. . . . CHAUFFARD.
Pathologie médicale . . . . JACCOUD. PETER.
Pathologie chirurgicale . . . . N. TRELAT.
Anatomie pathologique . . . . CHARCOT.
Histologie. . . . . ROBIN.
Opérations et appareils. . . . . LE FORT.
Pharmacologie . . . . REGNAULD.
Thérapeutique et matière médicale. . . . . . GUBLER.
Hygiène. BOUCHARDAT
Médecine légale . . . . TARDIEU.
Accouchements, maladies des femmes en couche et des enfants nouveau nés. . . . . PAJOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie. . . PARROT
Pathologie comparée et expérimentale. . . . . VULPIAN.
Clinique médicale. . . . . SEE (G.). LASEGUE. HARDY. POTAIN.
Clinique chirurgicale . . . . RICHET. GOSSELIN. BROCA. VERNEUIL.

Clinique d'accouchements. . . . . DEPAUL.

DOYEN HONORAIRE : M. WURTZ

Professeurs honoraires :

MM. BOUILLAUD, le Baron J. CLOQUET et DUMAS.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ANGER.	CHARPENTIER.	FERNET.	LECORCHE.
BERGERON.	DAMASCHINO.	GARIEL.	LE DENTU.
BLUM.	DELENS.	GAUTIER.	NICAISE.
BOUCHARD.	DE SEYNES.	GUENIOT.	OLLIVIER.
BOUCHARDAT.	DUGUET.	HAYEM.	RIGAL.
BROUARDEL.	DUVAL.	LANCEREAUX.	TERRIER.
CADIAT	FARABEUF.	LANNELONGUE.	

Agrégés libres chargés de cours complémentaires.

Cours clinique des maladies de la peau. . . . . MM. N.
— des maladies des enfants. . . . . N.
— des maladies mentales et nerveuses. . . . . BALL.
— de l'ophthalmologie . . . . PANAS.
— des maladies des voies urinaires. . . . . . . GUYON.
— de maladies syphilitiques . . . . FOURN
Chef des travaux anatomiques . . . . Marc SEE

Le Secrétaire de la Faculté : PINET.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions emises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SŒURS

A TOUS CEUX QUI M'AIMENT

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BÉCLARD

A M. LE DOCTEUR LABORDE,
Chez du Laboratoire de physiologie [à la Faculté.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

SUR

L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET TOXIQUE

DE LA CODÉINE

COMPARÉE A CELLE

DE LA NARCÉINE ET DE LA MORPHINE

AVANT-PROPOS.

DIVISION DU SUJET.

Nous avons entrepris dans le laboratoire de M. le professeur Béclard, d'après les conseils et sous la direction de M. le Dr Laborde, des recherches expérimentales relativement à l'action physiologique et toxique de la codéine comparée à celle de la narcéine et de la morphine.

Nous offrons à nos juges les résultats de ces recherches.

Des trois alcaloïdes médicamentaux de l'opium, la morphine, la codéine et la narcéine, celui qui est le plus en usage après la morphine, c'est la codéine. Il fut même un temps, peu éloigné de nous, où la codéine jouissait d'une faveur exceptionnelle à cause du brevet spécial

d'innocuité relative que lui avait décerné l'observation empirique. C'est particulièrement dans la thérapeutique des maladies des enfants que la codéine était préconisée et employée.

Cependant les recherches de physiologie expérimentale appliquées à l'étude des substances médicamenteuses; recherches inaugurées par notre excellent physiologiste M. Cl. Bernard, pouvaient déjà faire pressentir que la prétendue innocuité attribuée à la codéine n'était pas aussi réelle que l'avaient d'abord cru les cliniciens. En effet, dans la nomenclature des alcaloïdes de l'opium, dressée par M. Claude Bernard au point de vue de l'action convulsivante relative, la codéine tient un rang qui la rapproche singulièrement des principes dont l'action convulsivante constitue la qualité essentielle à l'exclusion de toute vertu hypnotique ou soporifique.

Les recherches ultérieures de M. le Dr Laborde ont montré ce que ce pressentiment avait de fondé. A la suite d'une étude expérimentale sur l'action physiologique comparée des alcaloïdes médicamenteux de l'opium, étude que nous nous proposons précisément de compléter aujourd'hui. M. Laborde a fait voir que la prétendue innocuité de la codéine était, pour ainsi dire, l'effet d'une illusion, et tenait à ce que l'accoutumance de ce médicament rétablissait très-rapidement, tandis que la morphine provoque dès les premières et les plus inférieures doses, des accidents qui mettent immédiatement en garde le thérapeute, et lui imposent la prudente nécessité de s'arrêter dans l'administration de cette substance.

Lorsqu'on poursuit en effet l'expérimentation comparative sur ce terrain, on ne tarde pas à voir se manifes-

ter des symptômes qui, du côté de la codéine, traduisent un mode d'action particulièrement toxique et s'exprimant par des phénomènes convulsifs.

C'est dans le but de mettre plus en relief encore cette action jusqu'ici méconnue d'un médicament dont l'usage est encore très-répandu que nous avons entrepris ces recherches.

Nous nous sommes surtout proposé de faire servir à la pratique, les résultats de cette étude physiologique et nous espérons y être parvenu. Pour cela il importait surtout de bien montrer la différence d'action au point de vue de la toxicité des trois substances médicamenteuses dont l'usage est le plus habituel en thérapeutique : la morphine, la codéine et la narcéine : c'est ce à quoi nous nous sommes appliqué. Nous avons particulièrement insisté sur le parallèle entre la codéine et la narcéine parce que cette dernière, pour des motifs tout matériels et que nous ferons bientôt ressortir, est injustement délaissée au grand préjudice des applications de la médecine pratique.

Quant à la morphine, notre tâche sera facile, car elle a été en grande partie remplie au point de vue qui nous occupe par MM. Calvet et Laborde.

Afin de suivre autant que possible ces auteurs sur le terrain où ils se sont placés, nous avons cru devoir étudier l'action physiologique de la codéine, non-seulement dans ses effets immédiats, et pour ainsi dire à l'état aigu, mais encore dans ses effets chroniques : nous avons donc essayé, toujours appuyé sur les faits expérimentaux, de tracer un tableau du codéinisme chronique. Il ne nous appartient pas de faire ressortir l'intérêt d'une pareille

étude mais, si nous sommes parvenu à montrer le parti que peut tirer la pratique des résultats fournis par nos recherches, nous aurons atteint notre but.

Ces quelques lignes d'introduction indiquent le cadre de notre travail.

Une première partie sera consacrée à l'étude expérimentale comparée de la codéine, avec la morphine d'un côté, la narcéine de l'autre.

Dans une seconde partie, nous essayerons de tirer des résultats de cette étude préalable, les déductions applicables à la médecine pratique.

CHAPITRE PREMIER.

De l'action physiologique comparée de la codéine avec celles de la morphine et de la narcéine.

ARTICLE PREMIER.

Exposition des faits.

Dans un sujet jusqu'à un certain point nouveau comme celui-ci, nous avons cru que le meilleur moyen de bien poser les questions que nous nous proposons de résoudre c'est de donner immédiatement la relation pure et simple de nos expériences.

Dans l'observation de ces faits expérimentaux nous nous sommes particulièrement attaché aux phénomènes essentiels qui caractérisent les modifications des grandes

fonctions de l'économie et en particulier celles du système nerveux; et afin de bien faire ressortir le contraste qui existe entre l'action respective des trois alcaloïdes dont il s'agit, nous avons rapproché les unes des autres les expériences réalisées dans des conditions absolument identiques qui se rapportent à ces trois substances.

Comme nous avons surtout en vue la codéine, c'est par elle que nous allons commencer.

Expérience I. — Injection sous-cutanée de chlorhydrate de codéine aux doses de 5, 10, 15 centigrammes.

Lapin vigoureux. Le 8 février, à 4 h. 20 m., injection sous la peau du dos de 0,05 centigrammes de chlorhydrate de codéine en solution dans 5 centimètres cubes d'eau distillée.

A 4 h. 45 le lapin présente des frémissements convulsifs; les contractions affectent la forme de décharges à chaque mouvement provoqué ou spontané. Les mouvements réflexes sont très-exagérés.

Il y a de l'hyperesthésie et de l'analgésie.

La respiration est accélérée.

A 4 h. 45 m. nouvelle injection de 0,05 centigrammes de codéine.

Immédiatement après l'injection, la respiration se ralentit, le sommeil survient. Ce sommeil est interrompu par des convulsions cloniques, la pupille est contractée; le lapin fait des soubresauts au moindre contact; l'analgésie est notable; sous l'influence de contractions tétaniques, la respiration se suspend.

A 5 h. 10 m. accès tétanique complet; le lapin tombe sur le côté gauche, en opistothonos, les membres antérieurs portés en avant, les postérieurs projetés en arrière, la tête fortement rejetée sur le dos, les yeux révulsés, la pupille très-dilatée. Par intervalles survient un peu de sédation pendant laquelle les muscles ne sont plus contracturés; puis nouveaux accès, semblables au premier, à cela près qu'ils se terminent par des mouvements de galop sur place.

La pupille contractée pendant les rémissions reprend sa dilatation extrême pendant les accès convulsifs. La respiration, comme suspendue pendant les convulsions, est haletante dans les moments de sédation; nystagmus; anémie de la conjonctive et de l'oreille.

L'animal a de l'hyperesthésie et de l'analgésie; si on touche la peau avec une épingle, on détermine des contractions réflexes; mais si, maintenant le contact de la peau avec l'épingle, on enfonce celle-ci avec précaution et sans secousses, on ne détermine aucun mouvement. On provoque le retour des accès en excitant fortement l'animal.

5 h. 30 m. — Les symptômes se sont amendés.

6 h. — Le lapin commence à pouvoir se tenir sur ses membres. Il est abandonné à lui-même.

9 février. Le lendemain, le lapin ne paraît pas trop se ressentir de l'expérience de la veille; il a mangé; il lui reste beaucoup d'analgésie, on peut impunément lui écraser la queue entre les ongles; il ne paraît nullement en souffrir.

2 h. 45 m. — Injection de 0,05 centigrammes de chlorhydrate de codéine (même solution).

Cette première injection ne détermine comme la veille que de l'hyperesthésie, un peu de tremblement convulsif et des soubresauts.

A 3 heures, injection d'une nouvelle quantité de 0,05 centigrammes de chlorhydrate de codéine.

Immédiatement après l'injection, le lapin a des spasmes; la pupille qui était dilatée d'abord se contracte beaucoup; hyperesthésie notable.

3 h. 20 m. — Accès tétanique semblable à celui de la veille.

3 h. 40 m. — Nystagmus, cornée insensible pendant les accès convulsifs.

4 h. 15 m. — L'animal est de nouveau sur pied.

Le 10. — Le lapin a repris son attitude à peu près normale et a mangé d'assez bon appétit.

3 h. 5 m. — Injection en une seule fois de 0,10 centigrammes de chlorhydrate de codéine en solution dans 7 c. c. d'eau.

3 h. 20 m. — Un peu de contraction de la pupille; les mouvements réflexes s'exagèrent.

3 h. 40 m. — Accès tétaniques semblables à ceux des deux jours

précédents, avec cette particularité qu'il y a émission involontaire d'urine et de matières fécales pendant les accès.

4 h. 20 m. — L'animal ne présente plus d'accès tétaniques, mais seulement quelques convulsions légères.

4 h. 30. — Nouvelle injection de 0,05 centigrammes de codéine. Un sommeil profond survient.

4 h. 40 m. — La pupille se contracte; il y a du *mâchonnement* ; les mouvements réflexes s'exagèrent de nouveau.

5 h. 10 m. — Nouvel accès peu considérable suivi bientôt d'un autre très-intense, pendant lequel la violence de la contracture fait que le lapin se brise une incisive. Cet accès se termine par une résolution musculaire complète. La respiration est suspendue, le cœur extrêmement lent; au bout d'une minute, l'animal a une inspiration courte et brusque, suivie d'autres de plus en plus rapprochées ; les pulsations du cœur augmentent aussi rapidement de nombre.

5 h. 40 m. — Les accès ont disparu, il ne reste que de la somnolence.

Le 11. On ne fait pas d'injection ; le lapin a dès le matin repris son attitude normale, mange bien et ne paraît nullement souffrir.

Le 12. 3 h. 20. — Injection de 0,15 centigrammes de chl. de cod. en solution dans 8 c. c. d'eau dist.

4 h. — Accès tétanique peu intense.

4 h. 15 m. — Nouvel accès très-violent terminé par la mort.

Autopsie. — Les poumons présentent des taches apoplectiformes, surtout à la surface de l'organe, avec congestion de tout le tissu et emphysème disséminé.

Dans le cœur caillots asphyxiques dans les cavités droites.

La substance du cerveau est très-notablement anémiée. La moelle épinière n'a pas été examinée dans ce cas, mais l'examen qui en a été fait dans toutes nos autres observations nous permet d'affirmer que c'est également l'anémie qui domine dans la moelle comme dans le cerveau.

Ce fait met surtout en relief les effets de l'action de la codéine sur le système nerveux central. Le phénomène capital sur lequel l'attention doit se fixer, c'est la forme convulsive, et il est permis de dire tétaniforme des acci-

dents, aussitôt que l'on atteint une dose un peu élevée. Il importe de remarquer, à propos de la dose, que la plupart des animaux et même le lapin, malgré sa grande susceptibilité nerveuse, tolèrent des quantités relativement très-grandes, non-seulement de l'alcaloïde dont il s'agit ici, mais de morphine et en général des alcaloïdes de l'opium ; quand nous disons « relativement », nous avons en vue ce qui se passe pour l'espèce humaine avec laquelle la comparaison, en dehors de toute condition du reste, n'est possible qu'en tenant compte de ces différences dans la tolérance de la substance médicamenteuse.

Quoi qu'il en soit, à une dose inférieure, celle de 5 centigrammes par laquelle nous avons commencé, on voit déjà apparaître une exagération très-notable des actes réflexes qui annoncent la tendance à la production d'accidents convulsifs confirmés ; ceux-ci éclatent dans toute leur violence aussitôt qu'on renouvelle cette dose, à de courts intervalles, et surtout lorsqu'on la porte d'emblée à 10 ou 15 centigrammes. Cette dernière est à peu près constamment mortelle.

Nous reviendrons en détail sur l'analyse de certains symptômes qui méritent l'attention, non-seulement au point de vue physiologique, mais pratique, tels que, par exemple : la dilatation pupillaire se produisant dans ces conditions au lieu de l'atrésie, qui est un effet habituel de l'action des opiacés sur le sphincter pupillaire ; ce que nous devrons surtout montrer, quant à présent, c'est *l'action convulsivante* de la codéine mise en regard des effets de la morphine et de la narcéine, effets que vont révéler parallélement les expériences suivantes.

Exp. II. — Injections sous-cutanées successives de 5, 10, 15 centigr. de chlorhydrate de morphine. Effets sur le système nerveux. Pas de phénomènes convulsifs.

Lapin vigoureux absolument semblable par la taille et le volume au précédent.

20 février, 5 heures. — Injection de 0,05 centigrammes de chlorhydrate de morphine en solution dans 3 cc. d'eau distillée.

5 h. 10 m. — Sommeil.

5 h. 30 m. — Le sommeil persiste, mouvements réflexes peu exagérés, analgésie.

5 h. 30 m. — Nouvelle injection de 0,05 centig. de chlor. de morphine.

5 h. 45 m. — Sommeil profond, analgésie à peu près complète prostration, un peu de mouvements réflexes.

6 heures. — Analgésie complète, sommeil profond.

21 février. — Le lapin a repris son attitude normale, le matin l mangeait avec appétit, la sensibilité était revenue.

2 h. 20 m. — Injection de 0,05 centigr. de chl. de morphine; somnolence, un peu d'analgésie.

2 h. 45 m. — Nouvelle injection de 0,05 centig. de chl. de morphine.

3 h. 30 m. — Le lapin est dans un sommeil profond, où il retombe promptement quand on l'en a arraché. L'analgésie est presque complète, cependant l'animal paraît moins prostré que la veille.

22 février. — Le lapin a repris son attitude normale; il a mangé; la sensibilité est en partie revenue.

3 h. 50 m. — On lui injecte en une seule fois 0,10 centig. de chl. de morphine. Sommeil, analgésie.

5 heures. — Nouvelle injonction de 0,05 centig. Sommeil, analgésie complète.

23 février. — On ne fait pas d'injection.

24 février. — Le lapin est revenu à son état normal, appétit très-bon, sensibilité revenue presque complètement.

3 h. 30 m. — Injection de 0,15 centigr. de chl. de morphine.

4 h. 30 m. — Sommeil profond, presque pas de mouvements réflexes, analgésie à peu près complète.

Abandonné à lui-même, l'animal est dans une profonde somnolence et une immobilité complète.

Telle est la reproduction exacte de l'expérience qui précède, avec cette différence unique que la morphine a remplacé la codéine; or, on le voit, il y a dans les manifestations respectives de l'action des deux alcaloïdes une différence complète, tandis que dans le premier cas, ce sont les phénomènes d'ordre convulsif qui dominent, dans le second, c'est l'hypnotisme et une stupeur plus ou moins profonde, l'analyse complète, mais sans apparences de symptômes convulsifs; c'est à peine même si les actes réflexes présentent une exagération notable.

De plus, l'animal a parfaitement survécu à l'administration de la dose de 15 centigrammes, puisque nous avons pu poursuivre sur lui l'expérience de façon à faire voir à quelle dose de morphine il fallait arriver pour produire la mort.

C'est ce que la suite de l'observation va nous montrer.

Suite de l'expérience II.

Après un jour de repos l'expérience est reprise le 26 février.

L'animal a récupéré son attitude normale et sa bonne santé apparente.

4 heures. — Injection de 0,15 centigr. de chl. de morphine en une seule fois.

4 h. 15 m. — Sommeil, un peu d'analgésie, mouvements réflexes peu accentués. Ces mouvements sont lus marqués à mesure que l'on s'avance de la partie postérieure vers la partie antérieure; comme du reste cela a été remarqué les jours précédents.

4 h. 25 m. — Nouvelle injection de 0,05 centigr. Sommeil profond, analgésie complète; on arrive difficilement à éveiller l'animal, et malgré les mouvements réflexes que détermine le contact d'une épingle il retombe vite dans sa somnolence.

4 h. 50 m. — Nouvelle injection de 0,05 centig. Pas de modification appréciable.

5 h. 15 m. — Nouvelle injection de 0,05 centig. Immédiatement après l'injection, le lapin paraît se réveiller un instant, mais il retombe promptement dans la somnolence et la stupeur.

5 h. 40 m. — Injection de 0,05 centigr. Exagération considérable des mouvements réflexes, sommeil profond.

6 heures. — Injection de 0,05 centig. Le lapin se réveille et marche, mais avec quelque difficulté, mouvements réflexes de plus en plus accentués.

6 h. 20 m. — Le lapin retombe dans son immobilité; un contact brusque l'en arrache et à chaque instant il change de place spontanément.

27 février, 3 heures. — On débute par la dose de 0,30 centig.; analgésie presque complète; réflexes très-augmentés.

4 heures. — Injection de 0,10 centig. Analgésie complète. Le sommeil continue.

4 h. 30 m. — Injection de 0,10 centig. Immédiatement après l'injection, prostration extrême et pendant quelques minutes, pas de mouvements réflexes.

5 heures. — Injection de 0,05 centig. Ce qui fait une dose totale de 0,05 centigrammes. A ce moment la prostration est complète, les mouvements réflexes sont très-considérables. Paralysie du mouvement volontaire, l'animal ne dort pas puisqu'il exécute des mouvements réflexes dès qu'il voit qu'on s'approche pour le toucher; il paraît sous l'influence d'une hallucination, ce dont on juge par son air effrayé et ses efforts pour fuir.

28 février. — L'appétit du lapin est plutôt augmenté que diminué, cependant depuis le commencement de l'expérience l'animal a beaucoup maigri. La sensibilité est presque complètement revenue.

3 h. 30 m. — Injection de 0,50 centigr. de chl. de morphine en solution dans 12 cc. d'eau distillée. Sommeil, mouvements réflexes exagérés.

4 h. 30 m. — Nouvelle injection de 0,20 centigr. Ralentissement des mouvements respiratoires, analgesie.

5 heures. — Parésie des mouvements, diminution des actions réflexes, efforts infructueux pour fuir, les mouvements respiratoires sont très-accélérés.

5 heures. — Nouvelle injection de 0,20 centigrammes; violents

efforts pour fuir, air extrêmement effaré : analgésie complète, très peu de réflexes.

5 h. 15 m. — Convulsions, contracture des muscles de la nuque, puis accès tétanique en opisthotonos et mort.

Ainsi tandis que 15 centigrammes, de chlorhydrate de codéine ont suffi pour tuer un lapin, un autre de même taille, a pu supporter successivement les doses de 15, puis 40, puis 65 centigrammes de chlorhydrate de morphine, et il en a fallu 90 centigrammes pour le tuer.

Il importe de remarquer en même temps (car c'est surtout ce point que nous avons en vue), que ce n'est qu'à cette dose énorme de 90 centigrammes et quelques instants avant la mort que les phénomènes convulsifs se sont produits. Il est vrai qu'une certaine excitation avait déjà été amenée par des doses déjà élevées mais inférieures à la dernière, et que les réflexes avaient une tendance à s'accroître ; c'est là d'ailleurs un des effets habituels de la morphine. Les phénomènes convulsifs ne sont pas du reste complètement étrangers à son action même en dehors de la période terminale, ainsi que l'a montré dans sa thèse sur le morphinisme, M. le D[r] Calvet; mais ce qui est certain, ce qui est évident, d'après les faits expérimentaux qu'on vient d'avoir sous les yeux, c'est que la forme convulsive des accidents est exceptionnelle avec la morphine, tandis qu'elle constitue pour ainsi dire le fond et l'action de la codéine.

Poursuivons le contraste en étudiant expérimentalement l'action de la narcéine en nous plaçant exactement dans les mêmes conditions que dans les deux cas précédents.

Exp. III. — Injections sous-cutanées successives de 5, 10, 15 centigrammes de narcéine. — Effets sur le système nerveux. Pas de traces d'accidents convulsifs (1).

Lapin vigoureux, tout à fait semblable par la taille et le volume aux deux précédents.

2 h. 45 m. — Injection hypodermique de 0,05 centigrammes de narcéine en solution dans 8 cc. d'eau, avec addition d'une goutte d'acide chlorhydrique pour favoriser la solution; pas de modification appréciable.

3 h. 15 m. — Nouvelle injection de 0,05 centigr.; anémie assez notable de la conjonctive et de l'oreille, un peu d'anesthésie.

4 h. 15 m. — Troisième injection de 0,05 centigr. Sommeil, anesthésie et un peu d'analgésie.

5 h. 15 m. — Quatrième injection de 0,05 centigr. Anesthésie, pupille très-dilatée, sommeil.

L'anesthésie est assez notable depuis la dose totale de 0,15 centigrammes pour que l'on puisse toucher pendant le sommeil de l'animal la cornée avec une épingle sans qu'il y ait de sa part la moindre réaction.

6 heures. — Le lapin se réveille un peu, puis il se rendort aussitôt; il présente en un mot l'attitude si bien décrite par M. Claude Bernard, des animaux qui sont soumis à l'action de la narcéine. Sommeil tranquille, sans être profond, puisque l'animal se réveille pour ainsi dire à volonté pour retomber ensuite dans son sommeil.

N'ayant à notre disposition que 20 centigr. de narcéine, nous n'avons pu pousser plus loin l'expérience, mais elle suffit pour le but que nous nous proposions qui est de montrer que, aux mêmes doses, administrée de la même façon, en un mot, dans des conditions absolument

(1) On sait toutes les difficultés que l'on a à se procurer de la narcéine de bonne qualité, aussi n'est-il pas inutile de dire que celle que nous avons employée était très-pure. Nous la devons à M. Duquemel, pharmacien-chimiste dont le talent nous est une garantie de la qualité du produit; c'est lui-même qui l'a préparée.

identiques, la narcéine, en dehors de l'hypnotisme et d'un certain degré d'anesthésie, ne produit aucun phénomène comparable à ceux qui relèvent de l'action de la codéine ; notamment pas de phénomènes convulsifs.

Le contraste est frappant, et les faits qui précèdent suffiraient à montrer clairement les différences que nous nous sommes proposé de rechercher entre les trois alcaloïdes. Mais il convient de poursuivre l'étude sur des espèces animales plus voisines de l'espèce humaine, et c'est cette étude que nous allons maintenant aborder.

Exp. IV. — Injections sous-cutanées successives de 3 centigrammes de codéine. Effets sur le système nerveux. Etat convulsif. Mort.

Jeune chat âgé de 7 jours.

9 février 1877, 4 heures. — Injection sous la peau du dos de 2 centigrammes de chlorhydrate de codéine en solution dans 2 centimètres cubes d'eau distillée.

4 h. 30 m. — Peu d'augmentation des mouvements réflexes, un peu de somnolence.

4 h. 30 m. — Nouvelle injection de 1 centigr. Cinq minutes après surviennent des convulsions générales, surtout marquées dans le train postérieur, opisthotonos, respiration suspendue pendant les accès tétaniques.

4 h. 45 m. — Les convulsions continuent, il survient du mâchonnement, la respiration est très-ralentie.

Cet état persiste jusqu'à 5 heures 30 m. A ce moment, la respiration ne se fait plus d'une façon apparente.

6 h. 30 m. — Les convulsions persistent.

Le petit chat rendu à sa mère meurt dans la nuit. L'autopsie n'a rien révélé de particulier sauf l'anémie des centres nerveux que nous avons observée dans toutes nos expériences avec la codéine.

Exp. V. — Injections sous-cutanées successives de 3 centigrammes de chl. de morphine. Effets sur le système nerveux. Exagération des réflexes. Mort (plus tardive qu'avec la codéine).

Petit chat de 7 jours (frère du précédent).

9 février 1875, 3 heures. — Injection de 2 centigrammes de chlorhydrate de morphine en solution dans 2 centimètres cubes d'eau distillée.

Cinq minutes après, sommeil, respiration accélérée. Même état jusqu'à 3 heures 20 m. A ce moment, l'animal paraît se réveiller, fait entendre quelques plaintes; salivation assez abondante; tremblement des membres.

3 h. 30 m. — Nouvelle injection de 1 centigr. de chl. de morphine.

3 h. 35 m. — Le ventre, qui s'était un peu ballonné après la première injection, augmente encore notablement de volume; le sommeil reparaît, mais moins profond, entrecoupé de mouvements et de plaintes. On réveille facilement le petit chat, il présente alors un tremblement assez considérable des membres et de la tête, tremblement qui diminue à mesure que l'animal s'endort de nouveau.

3 h. 55 m. — Le petit chat se réveille de lui-même et présente quelques petites secousses, mais si peu marquées qu'on peut les attribuer à des mouvements volontaires.

4 heures.— Les secousses convulsives sont plus marquées et paraissent indépendantes de la volonté; le sommeil est revenu; la respiration est précipitée.

5 heures. — Cet état persiste.

6 heures. — Même état; on rend le petit chat à sa mère et il meurt le lendemain matin vers neuf heures.

L'autopsie n'a donné lieu à aucune observation particulière, sauf l'anémie des centres nerveux.

La température a été prise dans les deux cas, mais la jeunesse et le petit volume des animaux, leur peu de résistance vitale amenant un refroidissement rapide, la température extérieure étant assez basse, il n'y a pas lieu de tenir compte des résultats qu'on a obtenus; nous dirons seulement qu'on a eu dans les deux cas un abaissement de 6°, mais qu'en rapprochant l'animal du feu un moment, on retrouvait ensuite la température initiale.

Nous n'avions pas un troisième chat de la même portée, pour essayer comparativement la narcéine; mais chez les deux animaux qui suivent, de la même espèce et de la même portée, le parallèle expérimental a été réalisé, pour la codéine et la narcéine, ce qui complète l'étude comparative des trois alcaloïdes.

Voici les résultats des expériences simultanément faites.

Exp. VI et VII. — **Injections hypodermiques simultanées aux doses successives et identiques de narcéine et de codéine à deux chats de la même portée. Effets comparatifs sur le système nerveux.**

9 mai, 2 heures. — A un premier chat, injection hypodermique de 1 centigramme de narcéine en solution dans 1 centimètre cube d'eau distillée.

En même temps, chez un second chat, frère du précédent, on injecte 1 centigramme de chlorhydrate de codéine en solution dans 1 cc. d'eau distillée.

Au bout de cinq minutes le petit chat qui a reçu la narcéine s'endort d'un sommeil calme absolument semblable au sommeil normal. Si on le dérange de son sommeil, il se réveille facilement, fait entendre un ou deux cris et s'endort de nouveau.

2 h. 30 m. — Nouvelle injection d'un demi-centigramme de narcéine; persistance du sommeil; pas d'exagération des mouvements réflexes.

4 h. 30 m. — Nouvelle injection d'un demi centigr. de narcéine: persistance du sommeil, qui devient plus profond mais reste parfaitement calme; il est toujours facile d'en tirer le petit animal. Ce sommeil persiste pendant plusieurs heures.

Pendant ce temps que se passait-il chez le jeune chat soumis à l'influence de la codéine.

La dose d'un centigramme injectée à 2 heures a suffi pour exagérer les mouvements réflexes, le petit animal paraît dormir, mais peu profondément.

2 h. 30 m. — Une nouvelle injection d'un demi-centigramme

de codéine; quelques secousses musculaires apparaissent; bientôt il survient de la salivation; émission involontaire d'urine à chaque secousse convulsive; hypersécrétion des larmes.

4 h. 30 m. — Nouvelle injection d'un demi-centigramme : convulsions généralisées par accès durant une demi-heure.

5 heures. — L'animal paraît presque mort, la respiration ne se fait plus d'une façon apparente, le cœur bat très-lentement, de temps en temps quelques convulsions surviennent; l'animal ne succombe pas.

Le lendemain la même expérience comparative est recommencée.

11 mai. — Le petit chat narcéiné a tout à fait son attitude normale.

2 heures. — Injection en une seule fois de 2 centigrammes de narcéine, en même temps qu'on injecte au second 2 centigrammes de chl. de codéine.

Chez le chat narcéiné, le résultat est le même que la veille : sommeil paisible, pas d'anesthésie. Si on le pique, il cherche à se soustraire à la piqûre, *sans même se réveiller ;* tiré de son sommeil il y retombe bientôt.

Le petit chat codéiné, qui la veille paraissait sur le point de mourir, n'a pas succombé; il s'est assez bien rétabli pendant le jour de repos qu'on lui a laissé.

L'injection de 2 centigrammes de chlorhydrate de codéine faite également à 2 heures, détermine du sommeil au bout de 5 minutes. Les mouvements réflexes sont exagérés.

2 h. 10 m. — Le petit chat se réveille, crie, a quelques secousses convulsives; hypersécrétion salivaire et lacrymale, émission fréquente et involontaire d'urine.

2 h. 15 m. — Les convulsions générales surviennent, durent un quart d'heure après lequel le chat est dans un collapsus complet, interrompu seulement par quelques secousses convulsives.

Cet état persiste pendant plusieurs heures.

Rien n'est plus frappant que le contraste qu'offrent ces deux petites bêtes ; l'une, dormant paisiblement, sans paraître nullement affectée de l'expérimentation, c'est le chat narcéiné ; l'autre, renversée sur le flanc, la bouche

remplie d'une salive spumeuse, la langue projetée en dehors, la face rendue à chaque instant grimaçante par les contractions des muscles, des mâchoires, du nez, des yeux et des oreilles, le corps allongé, les jambes étendues et raidies ; le train postérieur mouillé par l'émission constante d'urine qui le souille, et tout le corps agité à chaque instant de secousses convulsives dans l'intervalle desquelles l'animal paraît mort.

Chez le premier, état à peu près normal de la sensibilité; chez le second, analgésie considérable, à peu près complète pendant l'état comateux.

12 mai, 3e jour, 2 heures. — L'expérience est poursuivie parallèlement avec les deux jeunes chats.

Au premier on donne en une seule fois 3 centigrammes de narcéine en solution dans 3 cc. d'eau distillée.

Le résultat de la veille n'est en rien modifié ; sommeil parfaitement tranquille, *sans exagération des mouvements réflexes;* l'animal ne paraît pas soustrait à l'influence de la volonté, il se dérobe aux piqûres sans même s'éveiller.

Le chat codéiné de la veille, que nous avons laissé dans un état grave à la suite de convulsions et de stupeur consécutive, est revenu de cet état; a récupéré au moins en apparence sa santé normale ; il reste seulement notablement anesthésié.

2 heures. — Nous faisons sur lui une injection de 3 centigr. de ch. de codéine.

Les résultats obtenus sont les mêmes que ceux de la veille.

2 h. 10 m. — Sommeil et exagération des mouvements reflexes.

2 h. 15 m. — Réveil; quelques secousses convulsives; hypersécrétion des larmes, de la salive ; émission involontaire d'urine.

2 h. 20 m. — Convulsions générales. Après une demi-heure, état

comateux absolu, pas de respiration apparente, cœur extrêmement lent.

4 heures. — Quelques convulsions éloignées.

Cet état persiste plusieurs heures.

Le contraste est encore plus frappant que la veille, par l'exagération des symptômes de l'intoxication de la codéine, tandis que la narcéine n'amène qu'un sommeil calme, paisible. Le premier chat paraît tout à fait dormir de son sommeil normal. Quand on le réveille, s'il est près de sa mère, il se met à téter et s'endort en le faisant.

Pendant ce temps, l'autre petit chat est étendu à côté de lui, la bouche écumeuse, la langue procidente, les yeux mouillés de larmes, le train postérieur souillé d'urine, secoué par des convulsions et paraît enfin sur le point de succomber.

Le lendemain vers 10 heures il succombe.

Le petit chat narcéiné, au contraire, est en parfaite santé et son état n'est en rien modifié.

ARTICLE DEUXIÈME

Réflexions sur les expériences qui précèdent.

Les détails circonstanciés de ces expériences comparatives nous dispensent d'entrer dans de longs commentaires; il est clair que, comme dans tous les cas qui précèdent, c'est la codéine qui tient en quelque sorte la tête au point de vue de son action nocive et toxique. Ses

effets convulsivants sont nettement démontrés; ils sont constants, et on peut en suivre le développement et l'intensité croissante, depuis la simple secousse réflexe jusqu'à la convulsion réelle et même jusqu'à l'accès convulsif.

Le choix que nous avons fait de tout jeunes animaux pour cette démonstration a, au point de vue pratique, une importance qui ne saurait être méconnue. On sait, en effet, que c'est particulièrement aux enfants en bas âge que la codéine a été administrée, surtout à une époque où l'on s'était pris — il serait difficile de dire pourquoi, en dehors de raisons tout empiriques — d'un véritable engouement pour l'emploi de cette substance.

Avant de poursuivre plus avant cette étude, il nous semble que le contraste entre le mode d'action de ces trois substances est assez remarquable pour fixer un moment notre attention.

L'une, la codéine, est un hypnotique assez infidèle, elle détermine, même à dose minime, une exagération très-considérable des mouvements réflexes, des convulsions extrêmement violentes, de l'hyperesthésie et de l'analgésie, une hypersécrétion considérable de la salive, des larmes et de l'urine; des trois alcaloïdes, c'est la codéine qui possède le pouvoir toxique le plus considérable.

L'autre, la morphine, produit un sommeil profond, accompagné d'hébétude et de prostration; elle ne détermine pas d'exagération des mouvements réflexes, pas de convulsions, sauf quand la dose est mortelle, mais amène une insensibilité considérable; les sécrétions ne paraissent pas modifiées d'une façon appréciable.

Avec la troisième, la narcéine, le sommeil est calme, semblable au sommeil normal, léger, avec conservation de la volonté ; les mouvements réflexes restent normaux ; il n'y a qu'un peu d'anesthésie ; les sécrétions restent normales.

Mais nous ne voulons pas anticiper sur ce que nous aurons à dire bientôt à cet égard ; et nous avons hâte d'arriver à une étude complémentaire de l'action physiologique de la codéine, étude qui nous permettra d'apprécier, d'une façon plus judicieuse, les effets des alcaloïdes que nous étudions ici comparativement, et de tirer de ces recherches les déductions pratiques qu'elles comportent.

L'étude complémentaire dont nous voulons parler a trait à l'influence que la codéine peut exercer, d'une façon chronique, sur l'organisme animal ; il s'agit, en d'autres termes, *du codéinisme chronique*, expérimentalement réalisé. C'est une étude semblable à celle qui a été faite par MM. Calvet et Laborde relativement au *morphinisme chronique*, et qui, nous l'espérons, offrira, comme cette dernière, une utilité et un intérêt réels.

Sans autre préambule, nous abordons la relation de faits expérimentaux.

CHAPITRE II

Du codéinisme chronique comparé au morphinisme chronique.

ARTICLE PREMIER

Exposition des faits

Exp. VIII. — Injections hypodermiques successives de 5, 10, 15, 20 25 centigrammes de chlorhydrate de codéine sur un chien de taille moyenne, du poids de 18 kilogrammes. Effets sur la respiration, le cœur, la température, la sensibilité, la nutrition, les sécrétions.

1er février. — Injection de 0,05 centigr. de chlorhydrate de codéine en solution dans 7 centimètres cubes d'eau distillée.

Avant l'injection : resp. 14 ; cœur 53 ; temp. 39,6.

5 heures. — Injection.

5 h. 15 m. — Resp. 14; cœur 96 : temp. 39,4.

5 h. 45 m. — Resp. 14 ; cœur 96 ; temp. 39,2.

Le chien, sauf un peu de somnolence, garde son attitude normale, pas d'anesthésie, rien du côté de la pupille.

Le 2. — Injection de 0,10 centigr. de chlorhyde de codéine *en deux fois.*

Avant l'injection : resp. 14 ; cœur 56 ; temp. 39,4.

3 heures. — Première injection de 0,05.

3 h. 15 m. — Resp. 14 ; cœur 67 ; temp. 39,2.

4 heures. — Resp. 16 ; cœur 57 ; temp 39°.

5 heures. — Deuxième injection de 0,05.

5 h. 30 m. — Resp. 14 ; cœur 63 ; temp. 39°.

6 heures. — Resp. 16 ; cœur 78 ; temp. 39,5.

La respiration est un peu saccadée, le chien est triste, somnolent, chaque bruit le réveille en sursaut, mais il s'endort de nouveau immédiatement, la marche est hésitante ; rien du côté de la sensibilité, ni de la pupille.

Le 3. — Injection en *une seule (fois* de 0,10 centigr. de chl. de codéine.

Avant l'injection : resp. 14 ; cœur 64 ; temp. 39,1.

2 h. 30 m. — Injection.

3 heures. — Resp. 16 ; cœur 64 ; temp. 39°.

4 heures. — Resp. 15 ; cœur 68 ; temp. 39,5.

5 heures. — Resp. 16 ; cœur 68 ; temp. 39,5.

Le chien est dans un état de profonde stupeur ; chaque bruit l'en fait sortir, mais il y retombe immédiatement ; il présente un état de tremblement général convulsiforme très-marqué ; il y a de la contracture du train postérieur, ce qui rend la marche hésitante de ce côté ; *un peu d'anesthésie* ; appétit diminué.

Dès ce jour, et pendant toute la durée de l'expérimentation, le chien a des démangeaisons à la peau, ce qu'il est facile de constater en le considérant un moment : il se secoue comme s'il était mouillé, couvert de poussière, ou piqué par des mouches.

Le 4. — Nous ne donnons pas d'injection.

Le 5. — Le chien qui vient d'avoir un jour de repos a repris son attitude normale ; on lui injecte de nouveau, en une seule fois, 0,10 centigr. de chl. de codéine en solution dans 7 centim. cubes d'eau distillée.

Avant l'injection : respiration 15 ; cœur 68 ; temp. 39,3.

2 h. 45 m. — Injection.

3 h. 15 m. — Resp. 12 ; cœur 82 ; temp. 38,7.

4 h. 15 m. — Resp. 12 ; cœur 74 ; temp. 39,3.

Aussitôt après l'injection, le tremblement et l'état convulsif des jours précédents reparaissent et avec lui la somnolence, *un peu de contraction pupillaire*. Les autres symptômes comme les jours précédents.

Le 6. — Même dose que la veille amenant les mêmes symptômes.

Avant l'injection : resp. 14 ; cœur 75 ; temp. 39°.

4 h. 30 m. — Injections de 0,10 centigr.

5 heures. — Resp. 14 ; cœur 86 ; temp. 38,5.

5 h. 30 m. — Resp. 14 ; cœur 72 ; temp. 38,7.

Le 7. — Injection de la même dose ; mêmes symptômes que la veille, avec cette modification que l'état convulsif s'est exagéré et que l'on note de vraies convulsions cloniques, spécialement des muscles thoraciques.

Avant l'injection : respiration 15 ; cœur 76 ; temp. 39°.

3 h. 45 m. — Injection.

4 heures. — Resp. 14 ; cœur 88 ; temp. 38,4.

4 h. 30 m. — Resp. 14 ; cœur 68 ; temp. 38,6.

5 h. 30 m. — Resp. 15 ; cœur 70 ; temp. 38,8.

Le 8. — Injection de la même dose ; mêmes effets. On a l'occasion de constater que l'instinct de chien de chasse est parfaitement conservé chez cet animal. En effet, aussitôt qu'il aperçoit un lapin dans le laboratoire, malgré son état de stupeur due à l'influence de la codéine, il cherche à se précipiter sur l'animal.

Avant l'injection : resp. 15 ; cœur 68 ; temp. 38,9.

3 heures. — Injection.

3 h. 30 m. — Resp. 15 ; cœur 90 ; temp. 38,2.

4 h. 30 m. — Resp. 16 ; cœur 65 ; temp. 38,9.

Le chien qui au début pesait 18 kilogrammes n'en pèse plus aujourd'hui que 17 ; il a, par conséquent, perdu *un kilogramme* pendant cette première semaine d'expériences.

Le 9. — On porte la dose de codéine à 0,15 centigr. en une seule fois.

Avant l'injection : respiration 15 ; cœur 76 ; temp. 39°.

2 h. 30 m. — Injection.

3 heures. — Resp. 14 ; cœur 70 ; temp. 38,7.

4 heures. — Resp. 14 ; cœur 74 ; temp. 38,4.

En même temps qu'apparaît, à trois heures, un peu de contracture du train postérieur, on note des spasmes de l'iris ; la pupille est alternativement dilatée et contractée ; mouvements réflexes exagérés.

A 5 heures, la pupille est dilatée.

Le chien présente des érections à partir de ce jour et jusqu'à la fin de l'expérience. Elles méritent d'être notées comme signe d'excitation réflexe bien manifeste.

Le 10. — Injection de la même dose que la veille ; mêmes effets.

Avant l'injection : resp. 14 ; cœur 68 ; temp. 39,2.

3 heures. — Injection de 0,15 centigr.

4 heures. — Resp. 12 ; cœur 80 ; temp. 38°.

5 heures. — Resp. 14 ; cœur 70 ; temp. 38,5.

La contracture du train postérieur s'exagère ; celui-ci est comme ramené sous le ventre ; un peu d'hyperesthésie.

Le 11. — Nous ne faisons pas d'injection.

Le 12. — Avant l'injection : resp. 14 ; cœur 72 ; temp. 38,9.

3 h. 10 m. — Injection de 0,15 centigr.

3 h. 50 m. — Resp. 12; cœur 75; temp. 37,7.

6 heures. — Resp. 12; cœur 70; temp. 38,6.

Les résultats sont les mêmes que ceux du 10 février.

Le 13. — Même dose, mêmes résultats.

Avant l'injection : resp. 12; cœur 64; temp. 39,1.

4 heures. — Injection de 0,15 centigr.

5 heures. — Resp. 11; cœur 64; temp. 38,3.

Le 14. — Même dose, mêmes effets.

Avant l'injection: resp. 12; cœur 60; temp. 39°.

3 heures. — Injection.

3 h. 15 m. — Resp. 11; cœur 70; temp. 38,1.

4 h. 15 m. — Resp. 10; cœur 70; temp. 38,4.

Le chien vomit un peu de liquide clair, c'est la seule fois pendant tout le temps que l'animal est en expérience. Il se tient difficilement debout; quand on l'y oblige, il s'affaisse très-vite sur son train postérieur.

Le 15 et le 16. — Même dose, mêmes effets.

Avant l'injection: resp. 13; cœur 65; temp. 39°.

3 heures. — Injection.

4 heures. — Resp. 10; cœur 75; temp. 38,3.

Le chien a perdu, pendant cette semaine, 1 kil. 500 gr. ; ce qui, joint à 1 kil. perdu la semaine précédente, réduit son poids à 15 kil. 500 gr.

Le 17. — La dose de chlorhydrate de codéine est portée à 0,20 centigr. en solution dans 7 centimètres cubes d'eau distillée, injectée chaque jour en une seule fois.

Avant l'injection : resp. 12; cœur 70; temp. 38,8.

3 heures. — Injection de 0,20 centigr.

3 h. 15 m. — Resp. 10; cœur 80; temp. 38°.

5 heures. — Resp. 14; cœur 90; temp. 38,6.

Un quart d'heure après l'injection, la pupille se rétrécit beaucoup; mais à 6 heures elle s'est dilatée de nouveau et est devenue plus grande qu'avant l'injection; la sensibilité est conservée; l'appétit est également conservé.

18 février. — Pas d'injection.

19 février. — Même dose, mêmes résultats.

Avant l'injection : resp. 10; cœur 72; temp. 39,1.

2 h. 45 m. — Injection.

3 h. 30 m. — Resp. 12; cœur 84; temp. 37,7.

5 h. 30 m. — Resp. 12 ; cœur 68 ; temp. 39°.

Sensibilité conservée ; *tremblement général très-considérable.*

Les 20, 21, 22, 23. — Nous injectons les mêmes doses que les jours précédents et nous obtenons les mêmes effets.

La respiration, le cœur, la température reproduisent sensiblement les chiffres du 19 février.

Le chien a encore perdu 500 grammes pendant ces huit derniers jours ; son poids n'est plus que de 15 kilogrammes.

Le 24. — Nous augmentons encore la dose de chlorhydrate de codéine, qui se trouve portée à 0,25 centigr. en solution dans 10 centimètres cubes d'eau distillée.

Avant l'injection : resp. 12 ; cœur 72 ; temp. 39°.

3 h. 30 m. — Injection.

4 h. 15 m. — Resp. 9 ; cœur 84 ; temp. 37,9.

5 h. 15 m. — Resp. 9 ; cœur 74 ; temp. 38,3.

Les résultats ne diffèrent pas sensiblement de ceux que nous avons observés pendant la semaine précédente.

Le 25. — Pas d'injection.

Le 26. — Même dose que le 24 et mêmes résultats.

Avant l'injection : resp. 9 ; cœur 85 ; temp. 39°.

4 h. 15 m. — Injection.

4 h. 30 m. — Resp. 8 ; cœur 82 ; temp. 38,5.

5 heures. — Resp. 10 ; cœur 82 ; temp. 38°.

Le 27. — Le chien paraît très-abattu. Nous constatons une plaque gangréneuse, dans la région de l'aine droite, région où avaient été faites une partie des injections hypodermiques ; néanmoins nous faisons une injection de 0,25 centigr.

Avant l'injection : respiration 11 ; cœur 176 ; temp. 40°.

3 h. 15 m. — Injection.

3 h. 45 m. — Resp. 10 ; cœur 96 ; temp. 38,2.

4 h. 45 m. — Resp. 12 ; cœur 122 ; temp. 37,8.

6 heures. — Resp. 12 ; cœur 140 ; temp. 38,8.

Aussitôt après l'injection, on note des contractions spasmodiques des muscles de la région où a été faite l'injection ; ces contractions persistent pendant quelques minutes.

6 heures. — La respiration s'effectue avec difficulté.

Le 28. — Le chien a refusé de manger ; la veille il était très-abattu, s'est couché et le lendemain on le trouva étendu dans sa niche, refusant de se lever, n'exécutant aucun mouvement.

2 heures. — Resp. 11 ; cœur 120 ; temp. 36,2.

La pupille est normale ; la respiration, gênée, se termine par une plainte légère; insensibilité complète, pas de mouvements réflexes. La plaque gangréneuse a envahi toute la partie inférieure et postérieure du ventre.

3 heures. — Le chien exécute quelques mouvements qui n'ont pas le caractère convulsif.

3 h. 20 m. — Convulsions générales; nystagmus ; respiration suspendue, puis révolution musculaire ; après une minute, retour de la respiration.

3 h. 30 m. — Nouvelles convulsions. Le cœur descend graduellement à 100, puis à 84, puis à 44 ; il cesse de battre à 3 h. 45 m.

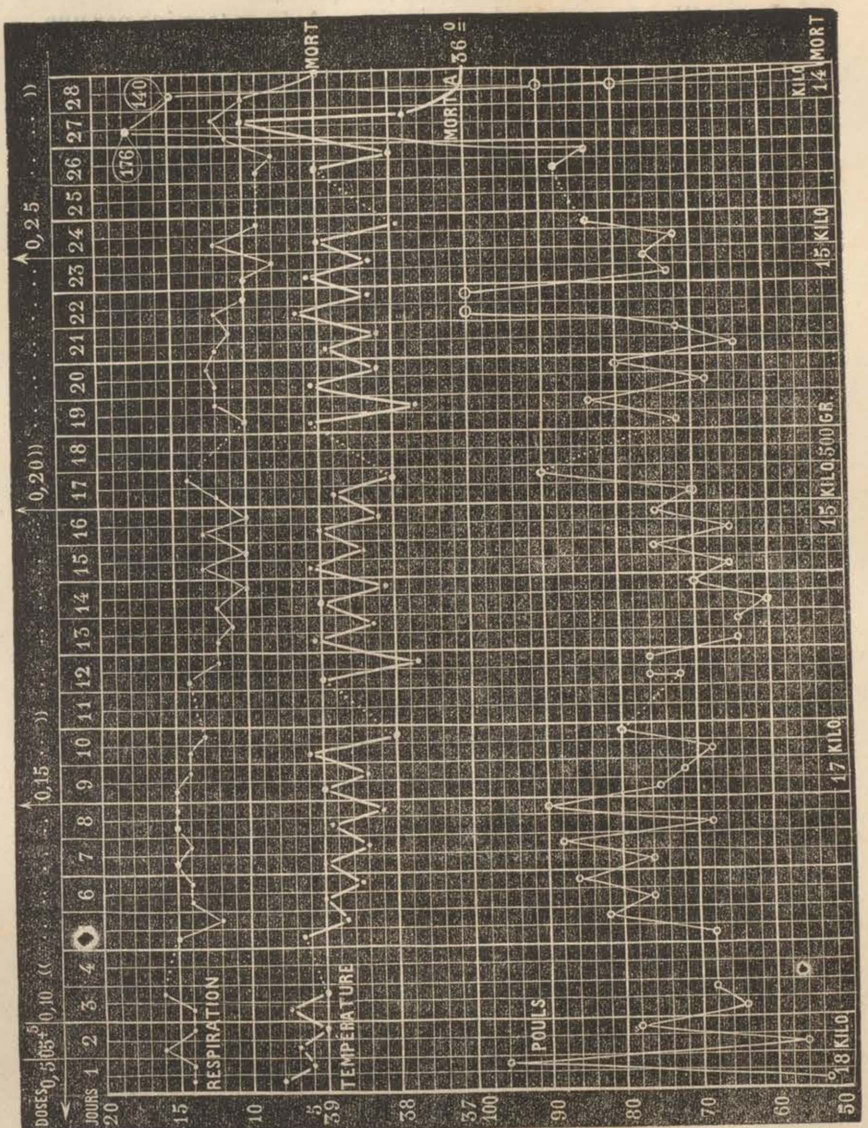
Depuis 3 h. 35 m. la respiration ne se fait plus d'une façon apparente.

Autopsie. — A l'autopsie, les centres nerveux, encéphale et moelle épinière, qui devaient attirer particulièrement notre attention, ont été trouvés le siége d'une anémie considérable. Les rameaux artériels, en particulier, étaient presque complètement vides de sang.

Les autres viscères ne présentaient aucune modification appréciable.

Il n'est pas douteux que les altérations gangréneuses, survenues à la suite des injections sous-cutanées, ont une part réelle dans la terminaison fatale chez l'animal qui précède, du moins quant à la rapidité de cette terminaison; mais il n'en est pas moins évident que la plupart des modifications qui se sont produites sur les diverses fonctions de l'économie, et dont la résultante s'exprime surtout par les symptômes bien caractérisés de dénutrition progressive, appartiennent bien et dûment à l'influence incessante de la codéine.

La planche annexée à ce travail donne la reproduction exacte des modifications de la respiration, de la température et de la circulation pendant toute la durée de l'expérience.


DOSES
JOURS
RESPIRATION
TEMPÉRATURE
POULS
MORT
18 KILO
17 KILO
15 KILO 500 GR.
15 KILO
14 KILO MORT

Nous avons reproduit chaque jour l'état de ces fonctions avant l'injection hypodermique, et l'écart maximum après cette injection.

Dans le tableau de ces symptômes, il ne faut pas oublier la *forme convulsive* des accidents nerveux, forme constante dans le codéinisme chronique, comme dans le codéinisme aigu, et qui va se révéler plus clairement encore, si c'est possible, dans le fait expérimental qui suit :

Exp IX. — Injections sous-cutanées successives de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 centigrammes de chlorhydrate de codéine, chez un chien de taille moyenne très-vigoureux, pesant 12 kilogrammes. Effets sur la respiration, le cœur, la température, la nutrition, les sécrétions, le système nerveux. Accidents convulsifs. Mort. Autopsie.

6 mars. — Cœur, 90. Resp., 10. Temp. 39°.

3 h. 50 m., pupille rétrécie; le chien pousse des cris plaintifs, puis prend une attitude singulière qui consiste à se tenir assis sur son train postérieur, s'arc-boutant sur ses jambes de devant et se recourbant graduellement sur son côté droit, jusqu'à ce que sa tête aille se poser sur la cuisse postérieure droite : le train antérieur restant debout.

Visiblement narcotisé, l'animal résiste cependant au sommeil, mais il hoche la tête, et son attitude est celle d'une personne s'endormant sur une chaise. Il marche avec difficulté sur son train postérieur et nous avons de la peine à l'y décider.

4 h. 5 m. — Cœur, 95; Resp. 11; Temp. 37° 8.

5 h. 10 m. Cœur 100; Resp., 11; 37° 8.

Le chien se réveille un moment, puis s'endort de nouveau; anesthésie; pupille un peu contractée.

6 heures : somnolence extrême; le chien s'endort debout.

7 mars. — Cœur, 108; Resp. 12; Temp. 39.

2 h. 30 m. — La pupille qui était normale avant l'injection devient punctiforme; le chien s'endort graduellement.

2 h. 45. — Il est très-somnolent; cependant, il ne se couche

pas, mais sous l'influence du sommeil, son train postérieur s'affaisse, sa tête tombe; la flexion brusque de ses jambes ne l'arrache qu'un instant à son état de somnolence; il pousse quelques gémissements.

3 heures. — Cœur, 80; Resp. 11 ; Temp. 37,5.

La pupille est un peu moins contractée que dans les premières minutes.

4 h. 15 m. — Cœur, 90; Resp., 12; Temp., 37,6.

La pupille est redevenue normale; sensibilité un peu obtuse à la queue; anesthésie aux cuisses; sommeil.

5 h. 30 m. — Cœur, 80; Resp., 12; Temp., 38,5.

A 6 h., le chien est encore endormi.

8 mars. — Cœur, 90; Resp., 10; Temp., 90.

Avant l'injection, la pupille est redevenue normale; la sensibité presque complètement revenue.

2 h. 45 m. injection de 0,25 centigr. en solution dans 10 c. c. d'eau.

Après cinq minutes, la pupille présente des spasmes qui la rendent punctiforme par intervalles.

Après dix minutes, le chien s'endort et pousse quelques gémissements; sensibilité notablement diminuée.

3 h. 15. — Cœur, 60; Resp., 10; Temp., 37,2.

Anesthésie considérable; mouvements réflexes peu exagérés.

9 mars. — Cœur 96; Resp., 9; Temp., 39.

2 h. 15 m. — Injection de 0,25 centigr.

La pupille présente, au bout de cinq minutes, des spasmes qui la rendent punctiforme par intervalles; le chien commence à être somnolent; son train postérieur paraît affaibli.

2 h. 45. — Cœur, 68; Resp., 10; Temp., 37,3.

Somnolence moins marquée que les jours précédents; anesthésie très notable; *salivation exagérée;* peu de mouvements réflexes; anesthésie et analgésie.

4 h. — Cœur, 80; Resp., 11 ; Temps, 37,4

10 mars. — Cœur, 8; Resp., 82; Temps, 38,8.

1 h. 40 m. — injection de 30 centigr.

Dix minutes après, un peu de somnolence, pupille présentan les alternatives de contraction et de dilatation des jours précédents; anesthésie notable. ***Quelques secousses musculaires***; affaiblissement du train postérieur.

2 h. 10 m. Cœur, 65 ; Resp., 11 ; Temp., 37,4.

Somnolence; anesthésie notable ; peu de mouvements reflexes.

3 h. 20 m. Cœur, 68 ; Resp., 10, Temp., 37,4.

Reflexes un peu plus accentués : analgésie.

4 h. 20 m. Cœur, 72 ; Resp., 8 ; Temp., 38.

Le chien pesé après ces 5 jours d'expériences a déjà perdu un kilogramme; il ne pèse par conséquent plus que 11 kilogrammes.

11 mars. — On ne fait pas d'injection.

12 mars. — Le chien a repris son allure normale; il lui reste beaucoup d'analgésie; comme les jours précédents, il a, avant l'injection des érections de longue durée, que l'injection fait cesser immédiatement. Cette excitation génitale a persisté pendant toute la durée de l'expérimentation. Le même fait a été également noté dans l'expérience précédente. L'appétit est conservé.

Avant l'injection : Cœur, 10 ; Resp., 9 ; Temp., 38,1.

2 h. 10 m. — injection de 40 centigr.

2 h. 30. Cœur, 72 ; Resp., 10 ; Temp., 37,8.

2 h. 30. Cœur, 72 ; Resp., 12 ; Temp., 37,1.

Cinq minutes après l'injection, le chien présente les mêmes variations de dimention de la pupille que précédemment ; quelques secousses convulsives; des efforts de toux et de vomissement ; ensuite, il tombe dans la somnolence des jours précédents, en poussant quelques plaintes.

Après 10 minutes, le train postérieur s'affaisse, le chien reste dans la position qu'on lui fait prendre ; hypersécrétion considérable de la salive.

Après un quart d'heure les secousses convulsives se sont généralisées ; elles surviennent spontanément, ou sous l'influence d'un bruit, d'un geste de menace, ou d'un simple contact ; pendant ces convulsions il y a émission d'urine ; le chien paraît plutôt absorbé qu'endormi ; analgésie considérable. Les convulsions qui apparaissaient d'abord aux *paupières et aux muscles des oreilles* paraissent surtout affecter les muscles de la respiration. L'animal paraît très-effrayé ; sa pupille, *dilatée pendant les convulsions*, est contractée dans les intervalles.

2 h. 40. — Le sommeil revient interrompu par des secousses convulsives.

A 3 heures les convulsions deviennent moins fortes et moins nombreuses.

3 h. 30 m. — Le chien dort, n'a plus de convulsions ; la pupille est dilatée, la sensibilité à la douleur est toujours très-obtuse ; les piqûres, les pincements ne déterminent plus ni convulsions ni réflexes.

13 mars. — Cœur, 76 ; Resp., 8 ; Temp. 37,9.

2 h. 30 m. — injection de 45 centigr.

3 heures. — Cœur, 68 ; Resp. 10 ; Temp., 36,7.

3 h. 45 m. — Cœur, 80 ; Resp., 10 ; Temp., 36,5.

6 heures. — Cœur, 70 ; Resp. 10 ; Temp., 37,8.

Dix minutes après l'injection quelques secousses convulsives ; quelques plaintes ; un peu de contraction de la pupille ; salivation très-abondante ; faiblesse et incertitude du train postérieur ; exagération des réflexes.

3 heures. — Somnolence ; quelques plaintes ; quelques secousses ; pas de convulsions générales.

4 heures. — Même état. A partir de ce moment, les secousses disparaissent ; il reste encore du sommeil.

14 mars. — Cœur, 86 ; Resp., 9 ; Temp., 38,8.

2 h. 45 m. — injection de 50 centigr.

3 h. 45 m. — Cœur, 70 ; Resp., 11 ; Temp., 36,9.

5h. 45 m. — Cœur, 70 ; Resp., 10 ; Temp., 37,7.

Comme la veille, hypersécrétion salivaire ; sommeil ; quelques secousses convulsives quand on fait exécuter des mouvements au chien ; pas de convulsions générales. Une heure après l'inspection la pupille est dilatée, tous les muscles sont dans un état de contracture très-notable.

Le chien pesé de nouveau n'a rien perdu depuis le 10. Il pèse toujours 11 kilog.

15 mars. — Cœur, 84 ; Resp., 8 ; Temp., 38,6.

2 h. 30 m. — injection de 55 centigr.

3 h. 15 m. — Cœur, 64 ; Resp., 9 ; Temp., 37,3.

4 h. 15 m. — Cœur,74 ; Resp., 10 ; Temp., 36,9.

Dix minutes après l'injection, l'anxiété est extrême ; une salivation abondante apparaît ; le chien est dans une immobilité complète. Au bout d'un quart d'heure apparaissent les secousses convulsives générales avec contraction spamodique des muscles de la respiration. Ces secousses durent plus d'un quart d'heure, presque sans interruption ; puis elles s'éloignent peu à peu et une heure après l'injection elles sont très-éloignées ; le sommeil apparaît alors

et devient plus profond, à mesure que les convulsions disparaissent

16 mars. — Cœur, 82; Resp., 8 ; Temp., 38,6.

3 heures. — injection de 60 centigr.

3 h. 30 m. — Cœur, 75 ; Resp., 10 ; Temp., 37,2.

4 h. 15 m. — Cœur, 76 ; Resp., Temp., 11 ; 36,7.

Dix minutes après l'injection le chien est pris des mêmes accidents que la veille. Les convulsions durent une demi-heure sans presque aucune interruption, puis s'espacent.

4 h. 15 m. — Le chien dort, n'a plus de secousses ; l'analgésie est très-notable.

Pendant les accès convulsifs, le chien a l'air d'être sous l'impression d'une vive terreur.

17 mars. — Le chien paraît un peu effrayé ; sa démarche est saccadée, sautillante, du côté du train postérieur qui est surbaissé ; ce qui donne à sa démarche tous les caractères de celle de la hyène ; l'appétit est conservé.

Cœur 80 ; resp. 8 ; 37°6.

2 h. 15 m. — Injection de 65 centigr. de chl.

3 heures. — Cœur 70 ; resp. 14 ; temp. 36°8.

3 h. 30 m. Cœur 70 ; resp. 11 ; temp. 36°4.

Cinq minutes après l'injection, somnolence, puis quelques secousses aux muscles des oreilles et des paupières.

2 h. 30 m. — Convulsions générales, mais surtout des muscles de la respiration ; salivation très-abondante, dès la fin de l'injection ; une demi-heure après l'injection, les convulsions sont très-violentes, spontanées ou provoquées, comme les jours précédents ; l'animal est très-effrayé ; son train postérieur, complètement affaissé, se relève incomplètement quand on fait marcher le chien. Ces convulsions durent une demi-heure, puis vont en s'espaçant, puis disparaissent ; mais on peut encore les provoquer en déterminant des mouvements réflexes. Le chien dort.

18 mars. — On ne fait pas d'injection. Le chien pesé a perdu dans les huit derniers jours 1 kilogramme. Il ne pèse donc plus que 10 kilog.

19 mars. — Malgré le jour de repos qu'on a laissé à l'animal, il paraît cependant hébété ; la sensibilité est obtuse ; les mouvements réflexes sont assez prononcés ; la pupille est normale, l'appétit notablement diminué.

Avant l'injection : Cœur, 92 ; resp., 8 ; temp. 38°,1.

2 h. 30 m. — Injection de 70 centigr.

Dès la fin de l'injection, la salivation apparaît avec une grande abondance; le chien s'endort.

2 h. 40 m. — Apparition des convulsions qui réveillent le chien. Comme les autres jours elles débutent par les muscles de la paupière supérieure, ceux des oreilles, ceux de la respiration.

2 h. 45 m. — Les convulsions deviennent générales; le chien paraît en proie à la plus vive terreur; les secousses convulsives vont augmentant d'intensité.

3 heures. — Le chien est encore debout. A ce moment une convulsion d'une extrême violence le jette par terre.

3 h. 5 m. — Accès tétanique; opistotonos; suspension des mouvements respiratoires; nystagmus; mâchonnement; puis retour des convulsions et de la respiration, qui est haletante.

3 h. 30 m. — Les accès convulsifs persistent avec une grande intensité; la respiration devient très-précipitée dans l'intervalle des convulsions. Le cœur bat 60 au quart. Le chien écume, mâchonne, paraît sous l'influence d'une hallucination et en proie à une épouvante extrême; pupille très-dilatée depuis le début des convulsions.

3 h. 35 m. — Nouvel accès tétanique plus violent encore que les précédents; suspension de la respiration; puis après une minute, résolution musculaire; la respiration ne paraît pas; le cœur cesse de battre; l'animal est mort.

Nous faisons suivre cette expérience d'un second tableau reproduisant, comme le précédent, l'état de la respiration, de la température et de la circulation, avant l'injection hypodermique et l'écart *maximum* après cette injection.

Autopsie faite une heure après la mort. — Le poumon présente des plaques apoplectiques peu considérables, quelques points emphysémateux également peu étendus et peu nombreux.

Le cœur ne présente aucune altération valvulaire; les cavités droites sont remplies de caillots asphyxiques; les cavités gauches sont vides.

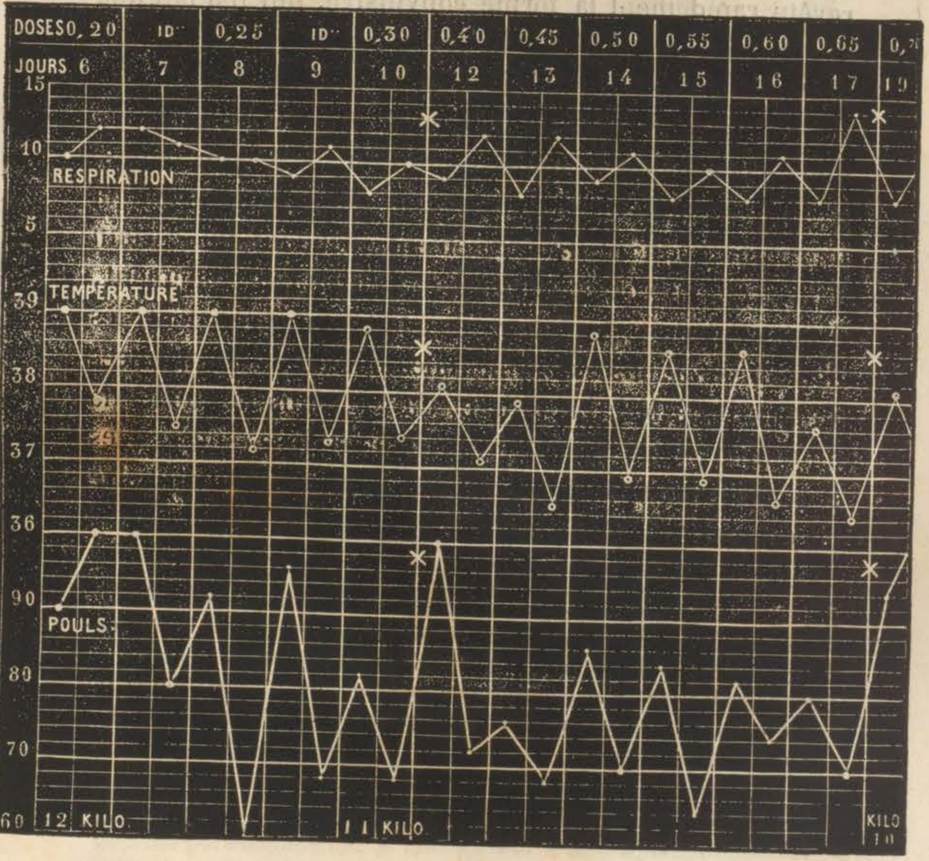
Le foie ne présente rien d'anormal.

Les reins n'offrent rien de particulier.

La vessie a ceci de remarquable que, à peu près vide d'urine, elle est dans un état de rigidité et de rétraction tout à fait particulier.

Le cerveau, la moelle enlevés avec soin ont présenté une anémie très-notable de tous les vaisseaux artériels.

Le tissu cellulaire présente quelques points d'induration dans les endroits où ont été faites les piqûres. Mais on ne trouve nulle part des abcès, du pus ou des traces de gangrène.



Dans cette dernière expérience, les phénomènes produits par l'action de la codéine ont présenté un caractère d'intensité et de gravité, qui est, en quelque sorte, en proportion avec les doses successivement croissantes de

la substance; aussi est-il facile de comprendre que la terminaison ait été plus rapide que dans l'expérience VIII.

Nous appelons particulièrement l'attention sur les symptômes du côté du système nerveux; lesquels ont revêtu rapidement la forme convulsive, qui n'a fait que s'accentuer, de plus en plus, jusqu'à la mort de l'animal.

Pour bien se faire une idée de la différence et du contraste que présentent ces phénomènes, dus à l'intervention de la codéine administrée durant un certain temps, c'est-à-dire à l'état chronique, de ceux produits par la morphine, administrée également, pendant un certain temps, et, par conséquent, à l'état chronique également, il convient de rapprocher, des faits qui précèdent, les deux observations expérimentales suivantes, empruntées au travail de MM. Laborde et Calvet, dans lesquelles la morphine a été administrée aux mêmes doses successives et dans les mêmes conditions que nous avons administré la codéine.

Exp. X. — Injection sous-cutanée successive et journalière de chlorhydrate de morphine aux doses croissantes de 5, 7, 10, 12, 15 et 20 centigrammes durant un mois et demi. Effets chroniques de l'action de la morphine sur les phénomènes de nutrition, de calorification et sur les fonctions du système nerveux en général. (Morphonisme chronique.)

Chienne Bull, du poids de 9 kilogrammes.

Le 3 mai, injection sous cutanée de 5 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Avant l'injection le cœur bat 86; la respiration est à 12. (Il faut noter que l'animal était déjà sous l'influence continue de la morphine depuis 3 ou 4 jours). Quelques minutes après l'injection, anhélation; les battements du cœur montent à 100, et pour la première fois, et la seule fois, se produisent des vomissements.

2 h. 35 m. — Sommeil narcotique, espèce de torpeur; vives réactions réflexes à la moindre excitation.

4 heures. — Le cœur est tombé à 65; la respiration à 10. L'animal continue à être dans la torpeur et la somnolence.

Afin de mieux observer les dispositions de l'animal pour son alimentation, l'injection est suspendue durant 2 jours. On remarque que l'animal mange très-peu, qu'il urine très-souvent, mais qu'il n'y a aucune modification appréciable du côté des selles.

Du 5 au 10 mai, l'injection est renouvelée tous les jours à la dose de 5 centigrammes. Il ne s'est produit durant ce temps aucune nouvelle modification très-appréciable, si ce n'est que l'animal a perdu complétement sa gaieté et ses habitudes caressantes, qu'il est devenu très-apathique et comme plongé dans une somnolence continue. Enfin, son poids a très-sensiblement diminué, puisque de 9 kilogrammes qu'il était au début de l'expérience, il n'est plus aujourd'hui que de 7 kilogrammes 750 grammes. L'amaigrissement est d'ailleurs très-notable.

Le 11 mai, la dose de chlorhydrate de morphine est portée à 7 centigrammes et continuée ainsi tous les jours, jusqu'au 26 mai inclusivement.

Dans cet intervalle, les modifications observées ont porté particulièrement sur les fonctions de nutrition, du système nerveux, et peuvent se résumer de la façon suivante :

Pour ce qui est de la nutrition, l'amaigrissement fait de rapides progrès; le poids de l'animal a encore diminué de près de 500 grammes. La démarche et l'attitude sont particulières; le train postérieur est très-abaissé, le ventre rétracté et la colonne vertébrale faisant saillie vers le milieu du dos; ce qui fait que l'animal marche comme ramassé sur lui-même; la tête est basse, les yeux sont hagards, les pupilles dilatées. L'animal sautille plutôt qu'il ne marche, on dirait qu'il craint de toucher le sol; les réflexes sont en effet très-exagérés, et l'hyperesthésie manifeste surtout du côté du train postérieur. Il y a par contre, de ce même côté, une notable parésie motrice. Il faut ajouter à cela une hypersalivation très-abondante au moment et immédiatement après l'injection, hypersalivation à laquelle succède, une heure après environ, c'est-à-dire au moment de l'établissement du narcotisme, la sécheresse de la muqueuse buccale. L'animal ne prend presque plus de nourriture.

Le 27 mai et les jours suivants, l'injection est faite à la dose de 10 centigrammes. Nous avons surtout noté à cette période les modifications du côté de la température.

Ainsi le 29 mai, avant l'injection, température rectale 38°2.

2 h. 30 m. — Injection de 10 centigrammes.

2 h. 35 m. — Température 38°6.

3 h. 50 m. — Température 38°8. Mouvements réflexes très-prononcés, selle diarrhéique le matin, très-colorée en noir par la bile.

30 mai. — Température avant l'injection : 38°6; immédiatement après, 38°9. Une heure après, 36°8.

1er juin. — La dose de l'injection est portée à 12 centigrammes. Nous remarquons ce jour-là que les selles ont une tendance à devenir diarrhéiques et sont très-bilieuses. Les urines sont beaucoup plus rares.

2 juin. — Injection de 12 centigrammes. Température avant : 38°,7. Une heure après, 36°,5.

3 juin. — Injection de 12 centigrammes. Température avant : 39 degrés. 2 heures après, 37°,6.

4, 5 et 6 juin. — Repos complet; les injections sont suspendues. L'animal n'en reste pas moins plongé dans l'état de torpeur qui lui est habituel ; il accepte à peine quelques aliments, et, en un mot, la suspension momentanée de l'administration de la morphine ne semble pas amener de modifications sensibles dans son état.

7 juin. — Injection de 12 centigrammes. Température avant : 38°,5 ; injection à 3 heures 10. A 5 heures, température 36°,6.

8 juin. — Injection à 12 centigrammes. A 3 heures 20, T.avant 38°,3. A 5 heures, température 36°6.

10 juin, à 3 heures 20, injection de 12 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Température R. avant l'injection : 38°,3. A 3 heures, 36°,6.

L'hypersalivation est toujours abondante, surtout au moment où l'on amène l'animal ponr lui faire l'injection ; c'est évidemment un phénomène de nature réflexe. L'attitude de l'animal est caractéristique ; il est courbé en deux. On remarque dans les muscles de l'abdomen et du thorax des secousses analogues à celles produites par le vomissement ; il est comme dans un état nauséeux contigu. L'amaigrissement est si notable, qu'on voit se dessiner les saillies musculaires et que l'on peut se rendre

compte en même temps du tressaillement des muscles, ainsi que des soubresauts des tendons. La sécrétion urinaire, exagérée au début de l'expérience, est maintenant devenue rare ; on ne peut retirer de la vessie de l'animal, à l'aide de la sonde que quelques gouttes d'urine contenant une grande quantité de muco-pus. Pour recueillir une certaine quantité d'urine, afin de la soumettre à l'analyse chimique, l'animal fut placé dans une niche disposée à ce sujet ; mais la quantité obtenue en deux jours a été insuffisante

Du 10 au 15 juin. — Exagération des symptômes observés jusqu'à ce jour. On examine à l'ophthalmoscope l'œil de l'animal avec le concours de M. le docteur Fieuzal.

Nous constatons : anémie papillaire très-notable ; les vaisseaux de la *macula* semblent avoir complétement disparu ; celle-ci est blanche ; les artères sont surtout peu visibles, tandis qu'au contraire les veines très-apparentes semblent être congestionnées.

17 juin. — A l'hypersalivation a succédé de la sécheresse de la muqueuse buccale. L'état de torpeur et d'abattement de l'animal est très-marqué. Les yeux sont chassieux, recouverts d'une sécrétion abondante de muco-pus ; la cornée est terne ; la pupille est plutôt dilatée que rétrécie ; enfin les phénomènes fonctionnels du système nerveux sont à leur comble. L'hyperesthésie est très-marquée il suffit de toucher légèrement l'animal pour lui faire pousser des cris ; l'excitabilité réflexe est considérablement augmentée.

Depuis le 10 juin, jour où l'animal fut mis dans la niche, on n'a pu recueillir qu'une faible quantité d'urine.

19 juin. — Le poids de l'animal a diminué de près de la moitié ; il n'est plus que de 5 kilogrammes, 250 grammes.

On pratique une injection de 20 centigrammes de chlor. de morphine. Température R. avant 35 degrés ; deux heures après, 33 degrés.

Cet abaissement de la température, avant même que l'animal fût sous l'influence de la nouvelle dose de morphine injectée, nous fit présumer que l'animal ne vivrait pas longtemps ; en effet, il est mort dans la nuit du 19 au 20 juin.

Autopsie pratiquée trente heures environ après la mort.

Centres nerveux. *Cerveau et moelle épinière* ; anémie remarquable de la substance nerveuse ; cette anémie semble porter particuliè-

rement sur les vaisseaux artériels, tandis que les vaiseaux veineux sont sensiblement congestionnés.

Quelques caillots sanguins dans les *sinus* crâniens.

Plaques disséminées d'infiltration sanguine apoplectiforme dans les *poumons*.

Exp. XI. — Injection sous-cutanée renouvelée presque chaque jour, aux doses progressives de 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60 et 70 centigrammes de chlorhydrate de morphine du 6 au 28 juin. — Effets chroniques de l'action de la morphine sur les principales fonctions (Morphinisme chronique). Mort spontanée de l'animal. — Résultats de l'autopsie.

Chien *bull* très-vigoureux du poids de 15 kilogrammes.

10 juin. — Injection sous-cutanée de 12 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Le cœur bat avant l'expérience 64. Le nombre des inspirations est de 7 ; la température de 38 degrés.

A 2 heures, nous pratiquons l'injection,

2 heures 20. — Respiration 7. Cœur 48. Température 38°.

2 heures 30. — Respiration 7. Cœur 32. Température 37°.

3 heures. — Respiration 7. Cœur 34. Température 35°,6

L'animal est plongé dans le sommeil narcotique.

12 juin. Avant l'expérience, le cœur bat 64, le nombre des inspirations est de 11; la température R. 38,6.

2 h. 35. — Nous pratiquons l'injection de 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

2 h. 40. — Resp. 12. Cœur 100. Temp. 38,3.

3 h. 10. — Resp. 15. Cœur 50. Temp. 37,8.

3 h. 35. — Resp. 11. Cœur 46. Temp. 37,2.

3 h. 45. — Resp. 9. Cœur 44. Temp. 37°.

4 h. 45. — Resp. 8. Cœur 48. Temp. 36,2.

L'animal dort, mais le narcotisme est moins profond que les jours précédents. L'excitabilité réflexe est très-exagérée ; l'hyperesthésie très-marquée, il suffit de frapper un léger coup sur la table à expérience, ou d'exciter légèrement l'animal pour lui faire pousser des cris, et en même temps produire de l'anhélation.

Du 13 au 17 juin. Injections sous-cutanées ; doses progressives de 15, 20 et 25 centigrammes.

L'hypersalivation remarquable dans l'expérience précédente ne

s'est pas encore produite. L'animal maigrit sensiblement; son poids est de 12 kilogrammes. Il a perdu de ses habitudes caressantes et est plongé presque constamment dans la torpeur. Il mange très-peu.

Le 19. Injection de 30 centigrammes. La température prise avant l'expérience est de 38,6; trois heures après, au moment du narcotisme, elle n'est plus que de 36,4.

Le 20. Injection de 35 centigrammes. Temp. R., avant l'expérience, 38°; deux heures après, 36°.

L'animal est dans un état continuel de somnolence après chaque injection; il n'a pas, pour ainsi dire, de narcotisme profond.

Le 22. Injection de 40 centigrammes. Nous avons fait, avec le concours de M. le docteur Fieuzal, l'examen du fond de l'œil avant et pendant l'injection pour étudier les modifications successives qui se produisent du côté de cet organe. Avant l'injection, la papille est rosée ; son aspect est normal. Les veines sont un peu cirsoïdes (ce caractère semble être la règle chez le chien); le tapis a une coloration très-remarquable. Nous poussons lentement l'injection, et, quelques minutes après, la papille a changé complétement d'aspect, elle est devenue pâle, très-anémiée : les artères sont moins visibles; les veines, au contraire, semblent congestionnées. Dix minutes environ après l'injection, la respiration devient haletante, saccadée, et alors la papille passe par une autre phase ; elle reprend son aspect rosé normal, pour subir ensuite des alternatives d'anémie et de retour à l'état normal liés aux modifications de la respiration.

Du 23 au 27 juin. Injection sous-cutanée de 45 et 50 centigr. L'excitabilité réflexe est très-exagérée, surtout dans le train postérieur. Le narcotisme, moins profond qu'au début, dure aussi moins longtemps. Enfin, nous n'avons pas jusqu'à ce jour noté d'augmentation de la sécrétion salivaire ; on remarque plutôt de la sécheresse de la muqueuse buccale. L'émission des urines est rare, nous ne pouvons pas en retirer de la vessie de l'animal, à l'aide de la sonde. Les selles n'ont pas éprouvé de modification sensible.

Le 28. Injection sous-cutanée de 70 centigrammes.

Température avant l'injection; à trois heures, 38,2.

Température à quatre heures, 37,6.

Température à cinq heures, 37°.

Nous constatons dans le tissu cellulaire de petites indurations fluctuantes ; ce sont des abcès consécutifs aux piqûres. La liqueur, comme l'indique M. Aug. Voisin, a été cependant filtrée. A cause de la grande quantité de morphine, nous sommes obligé d'injecter à chaque fois plusieurs seringues.

L'amaigrissement est considérable, le poids de l'animal n'est plus que de 9 kilogrammes.

A partir de ce jour jusqu'au 4 juillet, c'est-à-dire durant huit jours, les injections sont suspendues dans le but d'observer les modifications qui vont se produire, chez l'animal, après la cessation brusque de l'administration habituelle de la morphine.

Or, nous remarquons que les phénomènes de morphinisme qui, comme on l'a vu précédemment, étaient très-accentués, se sont sensiblement atténués ; l'animal est sorti peu à peu de son état de torpeur et a repris sa gaieté. Il s'est montré aussi de mieux en mieux disposé à accepter les aliments ; il a repris un peu d'embonpoint, et, en un mot, il avait presque récupéré ses allures normales lorsqu'il fut de nouveau soumis aux injections sous-cutanées. Son poids cependant, pendant cette période de suspension, n'avait pas sensiblement augmenté.

4 juillet. Nous recommençons les injections sous-cutanées par une dose relativement faible de 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

Après avoir présenté les phénomènes habituels qui suivent l'injection, et que nous avons si souvent notés, l'animal est tombé dans le collapsus narcotique ; mais, chose à laquelle nous étions loin de nous attendre, deux heures environ après le début de ces phénomènes, l'animal a été pris presque subitement, et au moment où il paraissait sortir de son sommeil, d'une attaque convulsive généralisée, à forme épileptique, d'une violence extrême et au milieu de laquelle il a succombé avec des accidents asphyxiques.

Autopsie pratiquée vingt heures environ après la mort.

Centres nerveux. Cerveau et moelle épinière. Les vaisseaux veineux sont sensiblement congestionnés ; l'anémie artérielle de la substance nerveuse, si remarquable dans l'autopsie précédente, est beaucoup moins marquée.

Les poumons très-congestionnés présentent des plaques disséminées d'infiltration sanguine apoplectiforme.

Article II.

Commentaires sur le codéinisme chronique comparé au morphinisme chronique.

Le fait sur lequel nous voulons encore une fois insister, dans ce contraste symptomatique, entre les effets de la codéine et de la morphine administrées d'une façon chronique, c'est la réalisation constante des phénomènes convulsifs dans un cas, et plus ou moins accidentelle dans l'autre. Dans la dernière expérience précitée, de MM. Laborde et Calvet, on voit que l'animal est mort avec des accidents convulsifs, malgré l'administration d'une faible dose de chlorhydrate de morphine (20 centigr.) ; et bien que cette dose fût de beaucoup inférieure à celles que l'animal avait reçues précédemment, les dernières injections sous-cutanées avaient, en effet, été portées jusqu'à 70 centigrammes par jour. Mais il faut noter que l'animal était arrivé au dernier degré du marasme, et que, depuis quelques jours, les injections avaient été complètement suspendues ; de sorte que, quand elles ont été brusquement reprises, les conditions étaient toutes favorables à la production des accidents dont il s'agit. Il est du reste bon de faire remarquer, et le résultat est le même pour la codéine que pour la morphine, il est à remarquer, disons-nous, que si l'on interrompt un jour l'administration de la substance et qu'on la reprenne le lendemain, avec a même dose que la veille, on obtient des résultats beaucoup plus intenses que par l'administration non interrompue d'une dose même plus considérable ; ceci semble-

rait être une preuve en faveur d'une rapide accoutumance. D'ailleurs, nous le répétons, si l'exagération des réflexes peut se manifester dans le morphinisme aigu et chronique, il est permis d'affirmer que les accidents proprement convulsifs, sans être impossibles, sont en réalité exceptionnels, à la suite de l'administration de la morphine.

Au contraire, ils sont constants dans le codéinisme, et c'est là ce que nous nous sommes surtout appliqué à établir.

D'autres points nous paraissent encore dignes d'être notés. Le premier c'est que nos chiens codéinés ont toujours présenté la démarche de la hyène. Cette assertion semble être en contradiction avec l'opinion de M. Claude Bernard. Cet éminent expérimentateur fait, en effet, de cette absence de démarche hyénoïde, à la suite de l'administration de la codéine, un caractère qui distingue son action de celle de la morphine. Or, nous le répétons, tous nos chiens ont présenté cette démarche de hyène ; leur train postérieur était surbaissé, leur démarche, saccadée, se faisait par sorte de sauts successifs du train postérieur. Le fait ne se produisait pas seulement à la suite des injections, mais il était permanent et si apparent, même avant l'injection de chaque jour, qu'il nous a été signalé plusieurs fois, par des personnes qui n'étaient nullement au courant de nos expériences.

Un autre point, que nous voulons aussi faire remarquer, c'est que, dans toutes nos expériences, nous avons noté des démangeaisons à la peau. Nos chiens se secouaient constamment, mais plus particulièrement alors que l'action convulsivante et hypnotique était à peu près épuisée ; c'est-à-dire longtemps après l'administration de

l'alcaloïde. Ces démangeaisons paraissaient même être considérables les matins, avant les nouvelles injections. Enfin, contrairement à ce que disent les expérimentateurs et observateurs qui nous ont précédés, nous avons remarqué un changement d'humeur très-notable. Nos chiens, d'humeur très-caressante avant les expérimentations, devenaient, à mesure que celles-ci se poursuivaient, de plus en plus abrutis, fuyant les caresses, refusant de venir chercher le sucre, dont ils étaient auparavant très-friands ; enfin ils fuyaient la lumière et devenaient de jour en jour plus hargneux et méchants.

CHAPITRE III.

Article premier.

Modifications fonctionnelles a la suite de l'administration de la codéine.

Si, maintenant, jetant un coup d'œil rétrospectif et d'ensemble sur les faits expérimentaux qui précèdent, nous cherchons à en embrasser les résultats dans un résumé synthétique, il nous sera facile de montrer que le résultat essentiel qui se dégage de ces faits, c'est que, au point de vue toxique, la codéine se place d'une façon très-nette, avant la morphine et surtout la narcéine. Elle se rapproche par conséquent, à cet égard, du groupe des alcaloïdes convulsivants de l'opium ; et il est évident

que pendant longtemps, et avant l'époque où la physiologie expérimentale s'est emparée, comme il convient, de l'étude de ces substances, on s'est singulièrement illusionné, et, il est permis de le dire, *gravement mépris*, sur l'innocuité relative de ce principe immédiat.

Avant d'insister sur ce point, qui touche immédiatement à la pratique, reprenons rapidement les résultats principaux de nos expériences, touchant l'action de la codéine sur les fonctions les plus importantes de l'économie, et surtout sur les fonctions du système nerveux.

1° *Action sur le système nerveux.*

Ce qui frappe, dans les effets de la codéine administrée à dose relativement inférieure, et à l'état aigu, aux jeunes animaux ce sont d'une part : la légèreté et en quelque sorte l'inconstance de l'effet hypnotique, et d'autre part, la *tendance fatale* à la production des *accidents convulsiformes*. On peut même dire, en s'en tenant à l'exactitude rigoureuse de l'observation, que les phénomènes convulsifs se manifestent antérieurement au sommeil, quand celui-ci a lieu. Toutes nos expériences, relatives à l'action de la codéine, en témoignent clairement.

2° *Action sur la calorification.*

Bien que, dans toute la partie de notre étude expérimentale, qui concerne le codéinisme aigu, nous ne nous soyons occupé qu'accessoirement des modifications de la calorification, nous pouvons dire que nos résultats concordent, de tous points, avec ceux déjà obtenus par M. le Dr Laborde ; c'est-à-dire que l'abaissement de la température est un fait constant dans ces conditions. Il faut

en excepter les moments où se produisent, du moins dès le début, les phénomènes convulsifs.

3° *Action sur la pupille.*

Il importe aussi d'ajouter comme phénomène se rattachant à l'action de la codéine : une tendance à dilatation pupillaire, au lieu de l'atrésie qui caractérise, en général, les effets des alcaloïdes soporifiques proprement dits de l'opium. L'atrésie, sous l'influence de la codéine, ne se montre qu'au début et très-passagèrement ; la dilatation pupillaire apparaît et persiste, dès que l'on entre dans la période que l'on peut appeler convulsive. Rappelons, à ce propos, que la dilatation pupillaire est habituellement la caractéristique des toxiques convulsivants, à ce point de vue, la codéine ne fait pas exception à la régle.

Article II.

Tableau comparé de l'action des trois alcaloïdes : codéine, morphine, narcéine.

Si, en regard de ces effets, on place ceux qui sont tributaires, dans les mêmes conditions, de l'action de la morphine, et surtout de l'action de la narcéine, on trouve des différences, sur lesquelles nous avons à peine besoin d'insister de nouveau, tellement nous nous y sommes appesanti, tant dans nos observations expérimentales que dans les commentaires dont nous avons fait suivre ces dernières.

Disons d'abord qu'à l'état aigu la morphine, toutes

choses égales d'ailleurs, ne provoque point de phénomènes convulsifs. L'action que celle-ci exerce sur les grandes fonctions de l'économie, notamment sur la respiration, la circulation et la calorification, ne diffère pas sensiblement, il est vrai, de celle de la codéine sur les mêmes fonctions; mais, nous ne saurions trop le répéter, la codéine provoque à peu près fatalemeut des accidents convulsifs, qui n'appartiennent à la première que d'une manière tout à fait exceptionnelle.

Dans l'état chronique, c'est-à-dire lorsque l'une et l'autre substance sont administrées à des doses plus ou moins croissantes, durant un temps plus ou moins long, les effets produits du côté des mêmes fonctions, dont nous parlions tout à l'heure, et même du côté de la nutrition, e diffèrent pas non plus sensiblement. Nous avons vu e poids de l'animal diminuer rapidement sous l'influence de la codéine comme sous celle de la morphine, nous avons vu aussi la température s'abaisser progressivement; les modifications du côté de la fonction circulatoire et du cœur présentent à peu de chose près dans le codéinisme chronique les mêmes péripéties que dans le morphinisme chronique. Les courbes graphiques que nous avons annexées plus haut à nos observations présentent immédiatement à l'œil le tableau de ces modifications diverses. Cependant, il est une fonction qui n'est pas influencée de la même façon avec la codéine qu'avec la morphine; c'est la fonction de la sécrétion. La morphine en effet semble ne l'augmenter qu'un instant pour la diminuer ensuite. Avec la codéine au contraire, l'hypersécrétion de la salive, des larmes et de l'urine est constante, abondante et durable; mais pour la sécrétion urinaire on

serait exposé à une erreur certaine si l'on jugeait de l'état de cette fonction, par la quantité d'urine contenue dans la vessie; en effet chaque convulsion s'accompagnant d'émission de l'urine, la vessie n'en contenait jamais beaucoup à la fois. Mais ce qui distingue essentiellement dans l'état chronique, comme dans l'état aigu, l'action de la codéine de celle de la morphine, c'est encore et toujours le degré d'intensité des réflexes, lesquels aboutissent fatalement à la convulsion.

Est-il besoin, en poursuivant ce parallèle, de faire ressortir combien la narcéine par sa façon d'agir physiologique s'éloigne plus encore de la codéine que la morphine elle-même.

Par son innocuité, pour ainsi dire absolue; par le sommeil qu'elle provoque, sans que les phénomènes volontaires paraissent être même atteints, puisque entre deux périodes de ce sommeil l'animal peut accomplir un acte voulu; enfin à cause de ce fait, qu'après avoir produit le résultat attendu, elle ne laisse dans les fonctions de l'économie aucune trace appréciable de son passage, et qu'à son réveil l'animal est aussi dispos, aussi gai qu'à la suite d'un sommeil naturel, la narcéine mérite une place tout à fait à part dans le cadre des alcaloïdes médicamenteux de l'opium.

CHAPITRE IV.

Déductions pratiques et conclusions.

Bien que ce travail soit, avant tout, une étude expérimentale, il nous paraît naturel de chercher quelles doivent être les applications auxquelles elle conduit. Nous allons donc tâcher de tirer de nos expérimentations, en nous aidant des travaux antérieurs au nôtre, des déductions pratiques, nous efforçant d'assigner à chacun des trois alcaloïdes le rang qu'il mérite en thérapeutique.

Notre avant-propos a fait prévoir que nous avions une prédilection marquée pour la narcéine.

L'ensemble de notre étude a dû confirmer dans cette prévision tout lecteur attentif, et montrer que notre préférence pour la narcéine n'était pas arbitraire, mais reposait sur l'examen minutieux et la comparaison de l'action des trois alcaloïdes, dont nous nous sommes occupé.

Nous prévoyons une objection fondée sur ce qu'il est difficile de se procurer de la narcéine de bonne qualité.

En effet, nous avons constaté que la narcéine du commerce, narcéine allemande, narcéine de Merck est presque complétement dépourvue d'action tant hypnotique que toxique ; nous avons, en effet, pu faire prendre à un chien, très-affaibli cependant, 35 centigrammes de cette narcéine, en une seule fois, par la voie stomacale, sans obtenir rien de positif. Peut-être, cependant, y a-t-il eu une légère tendance au sommeil, mais en tout cas fort peu marquée.

La narcéine qui nous a servi dans nos expériences

avait été, nous l'avons déjà dit, mise à notre disposition par M. Duquenel. Cette narcéine, préparée spécialement pour nous et avec un soin extrême, dont nous remercions ce savant chimiste, avait été obtenu par le procédé Pelletier, auteur de la découverte de la narcéine; procédé suivi de point en point. Nous ne décrirons pas ce procédé, que l'on peut trouver dans les ouvrages spéciaux; disons seulement que la narcéine ordinaire est retirée d'un résidu d'opium d'où la morphine et la codeine ont été préalablement extraites, tandis que par le procédé Pelletier on se sert d'un opium n'ayant subi aucune manipulation.

Nous sommes convaincu que, du jour où les médecins se décideraient à donner à cette substance la place qu'elle mérite en thérapeutique, cette difficulté s'aplanirait d'elle-même. En effet, la rareté d'une bonne narcéine vient moins encore de la difficulté de sa préparation que du petit nombre de praticiens qui en prescrivent l'emploi.

Nous pensons que la narcéine devrait prendre la première place parmi les alcaloïdes de l'opium. En effet, de nos expériences, il résulte clairement, qu'elle agit surtout comme hypnotique, qu'elle procure un sommeil semblable au sommeil normal, un réveil absolument normal; qu'elle ne produit pas comme la morphine des nausées, des vertiges, de l'hébétude, ce qui en rend l'emploi si pénible et si fatigant; qu'elle ne détermine ni démangeaisons à la peau, ni convulsions, comme la codéine, convulsions qui font de cette substance le plus dangereux des alcaloïdes de l'opium employés en thérapeutique. Le pouvoir toxique de la narcéine, inférieur

à celui de la morphine, l'est surtout beaucoup à celui de la codéine ; ses propriétés hypnotiques, égales à celles de la morphine, sont bien supérieures à celles de la codéine.

Mais, outre ses qualités hypnotiques, la narcéine aurait, selon M. Debout, une influence heureuse sur la bronchite chronique, dont elle diminuerait la toux et modifierait l'expectoration.

M. Béhier, de son côté, l'a vue améliorer constamment l'état général des phthisiques, également en diminuant la toux, modifiant l'expectoration, et arrêtant la diarrhée; entre ses mains, elle a guéri une diarrhée chronique et calmé les douleurs d'une péritonite localisée.

Dans d'autres cas encore, elle a paru efficace ; De Lucé lui attribue la guérison d'un délirium tremens ; Petrini, celles de nombreuses névralgies rhumatismales et d'une péritonite chronique.

M. le Dr Laborde également se loue beaucoup de son emploi chez de jeunes phthisiques. Chez des enfants atteints de coqueluche , elle a supprimé les quintes de toux nocturnes, diminué de nombre et d'intensité celles de la journée, et fait cesser les vomissements qui succédaient à ces quintes.

Ces faits rapprochés d'une expérience de M. Le Comte, très-démonstrative au point de vue de la liberté que cette substance laisse à l'intelligence, d'une observation de M. Laborde, confirmant le même fait (un enfant atteint de phthisie répondant, pendant le sommeil de la narcéine, et sans se réveiller, aux questions qu'on lui posait), des expériences de M. Claude Bernard, dont les conclusions sont aussi tout en faveur de la narcéine,

rapprochés enfin de nos expériences personnelles, ces faits suffisent, nous l'espérons, pour justifier pleinement la faveur toute spéciale dont nous voudrions voir jouir cette substance. C'est dans ce but que nous nous sommes étendu longuement, sur des faits qui ne nous sont pas personnels, dans un travail auquel nous voudrions conserver son originalité.

Autant nous voudrions voir se généraliser l'emploi de la narcéine, autant nous désirons voir l'usage de la codéine se restreindre. Mais, pour justifier cette aversion, nous n'aurions pas autant de noms célèbres à citer. Ce sera même, nous l'espérons, un des points originaux de notre travail d'avoir mis en évidence les dangers qu'offre l'administration de cette substance. M. Claude Bernard et M. Laborde sont, a notre connaissance, les seuls qui jusqu'à présent aient, je ne dis pas parlé de l'action convulsivante de la codéine, mais produit des faits, exécuté des expériences démonstratives de ce fait. Nous avons dit plus haut que dans cette étude nous nous proposions de compléter les recherches de M. Laborde sur les propriétés de cet alcaloïde.

S'il est un fait constant, et sur lequel nous nous soyons appesanti, c'est le fait de l'action convulsivante de la codéine; eh bien, c'est encore sur ce fait que nous revenons, pour dire qu'à notre avis bien des fois la codéine a dû amener des convulsions chez les enfants. Cette action a été complètement méconnue et souvent sans doute on a augmenté les doses de codéine dans l'intention de combattre des convulsions dont elle était cause.

La raison de cette réputation d'innocuité est, sans doute, due en grande partie à ce que, jusqu'à une certaine dose, la codéine paraît en effet un remède innocent; mais ce que l'on ne savait pas, ce que trop de praticiens ignorent encore, c'est que si l'on dépasse cette dose d'une quantité même très-minime (1 ou 2 milligrammes), la vertu convulsivante de la codéine restée jusqu'alors à l'état latent, se manifeste tout à coup avec une grande intensité, ses accidents convulsifs pouvant déterminer la mort.

C'est donc un médicament dangereux en raison même de cette sécurité trompeuse que donne l'administration de faibles doses, c'est un alcaloïde qui devrait disparaître de la thérapeutique, ou du moins être réservé pour le traitement des névroses du système sympathique, s'il se confirmait qu'il jouit d'une action spéciale sur ce système. Quoi qu'il en soit, ceux qui jugeront opportun de l'employer, feront bien de ne jamais oublier la recommandation que nous avons faite dans le cours de cet ouvrage: à savoir, surveiller la pupille et cesser l'emploi de la codéine aussitôt qu'on notera une tendance à la dilatation.

Quant à la morphine, les inconvénients de son administration sont bien connus de tous les praticiens, nous les avons en partie signalés plus haut. Mais, comme en outre de ces inconvénients, chez certaines personnes prédisposées, la dose la plus minime détermine des accidents sérieux d'empoisonnement, nous pensons que son emploi devrait être réservé pour les cas où la narcéine serait contre-indiquée.

Cette dernière, en effet, a été accusée, par plusieurs expérimentateurs, d'amener de la difficulté dans l'omis-

sion des urines par suite de l'action spéciale qu'on lui attribue sur la portion lombaire de la moelle, comme corrollaire de la constipation qu'elle détermine et qu'on ne peut mettre sur le compte de la diminution des sécrétions puisque celles-ci ne sont pas diminuées. Accusée en outre par M. Béhier de déterminer quelquefois des vomissements chez *certaines femmes*, il se pourrait que dans certains cas particuliers on soit obligé d'en abandonner l'emploi. Mais ces cas, en somme, sont rares, et l'on ne doit pas trop se hâter de lui retirer sa confiance; en effet, on a vu la difficulté de l'émission des urines disparaître *malgré* l'emploi *ininterrompu* et à dose croissante de narcéine.

Du moment où elle paraîtrait avoir une influence nuisible bien constatée chez certains sujets (spécialement chez ceux dont les fonctions urinaires ne se font pas régulièrement), il ne faudrait pas s'obstiner à en continuer l'emploi, et l'on pourrait alors revenir à la morphine; en entourant son emploi de toutes les précautions nécessaires.

Le mode d'administration de la narcéine qui nous paraît le plus favorable est la voie hypodermique; car outre que cette voie est toujours praticable, l'action est plus prompte et à des doses moins considérables qu'administrées par l'estomac. Au point de vue même de son action locale en injection hypodermique elle ne paraît pas avoir plus d'inconvénient que la morphine et moins que la codéine; la première, en effet, détermine quelquefois des abcès à l'endroit des piqûres; avec la narcéine nous n'en avons jamais observé; la codéine détermine parfois de la gangrène comme le prouve notre expé-

rience VIII, la narcéine ne l'a jama s déterminée. Le chlorhydrate de narcéine étant plus soluble et aussi actif que la narcéine, c'est de lui qu'il faut faire usage puisqu'il nécessite une moins grande quantité de véhicule.

Il faut autant que possible, comme pour la morphine, éviter de laisser au malade le soin de faire lui-même ses injections, car alors l'abus suit de près l'usage.

Qu'il nous soit permis d'ajouter, en terminant, ce que nous avons dit dès le début, que nous n'avons point la prétention d'avoir épuisé cet intéressant sujet de l'étude complète des alcaloïdes médicamenteux de l'opium. Il reste surtout à rapprocher plus complètement que nous ne l'avons pu faire, des données expérimentales les données cliniques qui d'ailleurs demandent de nouvelles études.

Nous recommandons ce travail à ceux qu'intéressent les questions de médecine pratique éclairées par l'expérimentation, et nous ne laisserons pas de notre côté échapper l'occasion de le poursuivre.

Mais en tout cas, nous espérons avoir montré par cette étude le degré de confiance qu'il convient d'accorder en thérapeutique à chacune des substances dont nous nous sommes occupé, et la défiance que doit inspirer l'une d'elles : la codéine; c'est le but principal que nous nous sommes proposé aujourd'hui.

QUESTIONS

SUR LES DIVERSES BRANCHES DES SCIENCES MÉDICALES

Anatomie et histologie normales. — Structure et développement des os.

Physiologie. — Du sperme.

Physique. — Des leviers appliqués à la mécanique animale.

Chimie. —De l'isomérie, de l'isomorphisme et du polymorphisme.

Histoire naturelle. — Etude comparée du sang, du lait, de l'urine et de la bile dans la série animale ; procédés suivis pour analyser ces liquides.

Pathologie externe. — Anatomie pathologique des anévrysmes.

Pathologie interne. — Des complications de la rougeole.

Pathologie générale. — Des constitutions médicales.

Anatomie pathologique. — Des kystes.

Médecine opératoire. — Des différents procédés de réduction des luxations de l'épaule.

Pharmacologie. — Quelle est la composition des sucs végétaux, quels sont les procédés les plus souvent employés pour les extraire, les clarifier, les conserver? Qu'entend-on par sucs extractifs, acides, sucrés, huileux, résineux et laiteux? Quelles sont les formes dans lesquelles on les emploie en médecine?

Thérapeutique. — Des sources principales auxquelles se puisent les indications thérapeutiques.

Hygiène. — Du tempérament.

Médecine légale. —Exposer les divers modes d'extraction et de séparation des matières organiques pour la recherche des poisons.

Accouchements. — Du bassin à l'état osseux.

Permis d'imprimer :

Vu : Le président de la thèse, BÉCLARD

Le vice-recteur de l'Académie de Paris A. MOURIER.